Coordonator
VERONICA COLEV LUCA

Magda Bădescu, Veronica Mocanu, Manuela Ciocoiu

FIZIOPATOLOGIE

COAUTORI: Mihaela Chicu
Raluca Haliga
Oana Bădulescu
George Iamandei

Editura "Gr. T. Popa", U.M.F. Iaşi

Descrierea CIP a Bibliotecii Naţionale a României
Fiziopatologie / Veronica Colev-Luca, Magda Bădescu,
Veronica Mocanu, Manuela Ciocoiu ; sub red.: Veronica Colev-Luca
- Iaşi: Editura Gr. T. Popa, 2006.
Bibliogr.
ISBN (10) 973-7682-06-8 ; ISBN (13) 978-973-7682-06-2

616-092(075.8)

Referenţi ştiinţifici: **Prof. Dr. Maria VRĂBETE** (Craiova)
Prof. Dr. George Ioan PANDELE (Iaşi)
Prof. Dr. Marcel COSTULEANU (Iaşi)

Tehnoredactare computerizată: Dr. **George Iamandei,** ing. **Sorin Popescu**
Coperta: Dr. **George Iamandei,** ing. **Marius Atanasiu**
După tabloul "Oul primordial" de Dr. **Călin Andriţoiu**

Editura „Gr. T. Popa"
Universitatea de Medicină şi Farmacie Iaşi
Str. Universităţii nr. 16

Toate drepturile asupra acestei lucrări aparţin autorului şi Editurii „Gr. T. Popa" Iaşi. Nici o parte din acest volum nu poate fi copiată sau transmisă prin nici un mijloc, electronic sau mecanic, inclusiv fotocopiere, fără permisiunea scrisă din partea autorului sau a editurii.

Tiparul executat la Tipografia Universităţii de Medicină şi Farmacie "Gr. T. Popa" Iaşi
str. Universităţii nr. 16, cod. 700115, Tel. 0232 267798 int. 231, Fax 0232 211820

LISTA AUTORILOR

Dr. **VERONICA COLEV LUCA**
- Profesor Universitar şi Şef Discplină Fiziopatologie
- Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr. T. Popa" Iaşi
- Medic Primar Explorări Funcționale
- Doctor în Ştiințe Medicale
- Conducător doctorat specialitatea - Fiziologie Normală şi Patologică

Dr. **MAGDA BĂDESCU**
- Profesor Universitar Fiziopatologie
- Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr. T. Popa" Iaşi
- Medic Primar Medicină Internă
- Doctor în Ştiințe Medicale
- Conducător doctorat specialitatea - Fiziologie Normală şi Patologică

Dr. **VERONICA MOCANU**
- Conferențiar Universitar Fiziopatologie
- Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr. T. Popa" Iaşi
- Medic Primar Endocrinologie
- Doctor în Ştiințe Medicale

Dr. **MANUELA CIOCOIU**
- Conferențiar Universitar Fiziopatologie
- Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr. T. Popa" Iaşi
- Medic Primar Medicină Internă
- Doctor în Ştiințe Medicale

Dr. **RALUCA HALIGA**
- Preparator Universitar Fiziopatologie
- Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr. T. Popa" Iaşi
- Rezident Medicină Internă
- Doctorand Fiziologie Normală şi Patologică

Dr. **MIHAELA CHICU**
- Asistent Universitar Fiziopatologie
- Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr. T. Popa" Iaşi
- Medic Primar Recuperare Medicală şi Reumatologie
- Doctor în Ştiințe Medicale

Dr. **IAMANDEI GEORGE LUCIAN**
- Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr. T. Popa" Iaşi
- Doctorand Fiziologie Normală şi Patologică

Dr. **OANA BĂDULESCU**
- Preparator Universitar Fiziopatologie
- Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr. T. Popa" Iaşi
- Rezident Hematologie Clinică
- Doctorand Fiziologie Normală şi Patologică

EX LIBRIS
1974
Quasi cursorum lampades
libri per saecula traduntur

CUPRINS

FIZIOPATOLOGIE GENERALĂ

Capitolul 1. Starea de boală.....1
Magda Bădescu

Etapele de evoluție ale bolii.....3
Caracteristicile stării de boală 5

Capitolul 2. Etiopatogenia generală a bolilor.....7
Manuela Ciocoiu, Mihaela Chicu

Etiologia generală a bolilor 7
Factori fizici.....8
Agenți chimici 10
Agenți biologici 13
Agenți din mediul social.....16
Clasificarea bolilor în funcție de predominența factorilor endogeni (genetici) şi exogeni.....17
Patogenia generală a bolilor.....19
Sindromul general de adaptare 19
Concepția psihosomatică 26
Concepția informațională.....27
Alte teorii generale despre boală 28

Capitolul 3. Răspunsul organismului la agresiune-Reacția inflamatorie 29
Veronica Mocanu, Raluca Haliga

Inflamatia acută 30
Modificări vasculare.....30
Modificări celulare.....32
Modificări metabolice.....36
Mediatori chimici ai inflamatiei.....37
Evoluția inflamației acute.....45
Inflamația cronică 46
Efectele sistemice ale inflamației 47

Capitolul 4. Fiziopatologia termoreglării 49
Raluca Haliga

Tulburările homeostaziei termice 51
Fiziopatologia hipotermiilor.....56

Capitolul 5. Fiziopatologia tulburărilor metabolismului proteic 59
Manuela Ciocoiu

Etiopatogenia tulburărilor metabolismului proteic 62
Tulburările ureei.....67
Tulburările creatinei şi creatininei.....68
Tulburările acidului uric 69

Capitolul 6. Fiziopatologia tulburărilor metabolismului glucidic 73
Veronica Luca, Veronica Mocanu

Patogenia sindroamelor hiperglicemice 76
Etiopatogenia DZ tip I.....77
Etiopatogenia DZ tip II.....81
Aspecte clinice ale DZ.....84
Complicațiile acute ale DZ.....85
Complicațiile cronice ale DZ.....88
Patogenia sindroamelor hipoglicemice 93

Capitolul 7. Fiziopatologia tulburărilor metabolismului acido-bazic 95
Veronica Mocanu

Tulburările de cauză metabolică ale echilibrului acido-bazic.....98
Tulburările de cauză respiratorie ale echilibrului acido-bazic 102

Capitolul 8. Fiziopatologia tulburărilor metabolismului hidro-electrolitic 105
Veronica Mocanu, Raluca Haliga

Tulburările de volum.....109
Tulburările de osmolaritate.....114
Fiziopatologia metabolismului Potasiului 117

Capitolul 9. Fiziopatologia tulburărilor metabolismului lipidic.....105
Veronica Mocanu, Raluca Haliga

Hiperlipoproteinemii.....127
Hiperlipoproteinemiiprimare 128
Hiperlipoproteinemii secundare.....131
Hipolipoproteinemii.....134

Capitolul 10. Fiziopatologia aterosclerozei137
Veronica Mocanu

Etiologia ATS....139
Patogenia ATS....142

FIZIOPATOLOGIE SPECIALĂ

Capitolul 11. Fiziopatologia echilibrului eritrocitar....147
Magda Bădescu

Fiziopatologia anemiilor....148
Anemii aplazice....150
Anemii megaloblastice....151
Anemii hipocrome hiposideremice....154
Anemii hipocrome hipersideremice....156
Anemii hemolitice intracorpusculare....158
Hemoglobinopatiile....160
Anemii hemolitice extracorpusculare....162
Poliglobulii....168

Capitolul 12. Fiziopatologia echilibrului coagulo-litic171
Veronica Luca, Oana Bădulescu, George Iamandei

Fiziopatologia hemostazei primare....173
Purpurele vasculare ereditare....174
Purpurele vasculare dobândite....175
Purpure de cauză trombocitară....176
Fiziopatologia hemostazei secundare....188
Stările de hipocoagulabilitate....188
Stărie de hipercoagulabilitate....195
Tulburările fibrinolizei....199

Capitolul 13. Fiziopatologia aparatului respirator....203
Veronica Mocanu, Veronica Luca

Fiziopatologia tulburărilor ventilației şi schimburilor de gaze....212
Fiziopatologia insuficienței respiratorii....219
Bolile aparatului respirator....224
Astmul bronşic....224
Fiziopatologia bronhopneumopatiilor obstructive cronice....232
Fiziopatologia edemului pulmonar acut....237

Capitolul 14. Fiziopatologia homeostaziei tensionale....241
Veronica Luca, Veronica Mocanu

Mecanisme de reglare a presiunii arteriale....242
Fiziopatologia hipertensiunii arteriale (HTA)....246

Etiologia HTA esențiale 246
HTA secundară 253
Fiziopatologia hipotensiunii arteriale 260

Capitolul 15. Fiziopatologia cardiopatiei ischemice263
Magda Bădescu

Etiopatogenia cardiopatiei ischemice 266
Angina pectorală 272
Infarctul de miocard 275

Capitolul 16. Fiziopatologia insuficienței cardiace (IC)277
Veronica Luca, Veronica Mocanu

Etiologia IC 280
Patogenia IC 282
Mecanismele de adaptare ale IC 285
Tipuri de IC 289

Capitolul 17. Fiziopatologia sistemului digestiv297
Mihaela Chicu, Manuela Ciocoiu

Cavitatea bucală 297
Fiziopatologia esofagului 300
Fiziopatologia stomacului 302
Fiziopatologia pancreasului exocrin 310
Sindromul de malabsorbție 313
Fiziopatologia insuficienței hepatice 317

Capitolul 17. Fiziopatologia aparatului renal 325
Manuela Ciocoiu

Tulburările filtrării glomerulare 327
Tulburările funcției tubulare 333
Fiziopatologia sindromului nefrotic 336
Tulburările sistemului tubulo-interstițial 339
Insuficiența renală acută 340
Patogenia insuficienței renale cronice 343

Bibliografie 358

Capitolul 1.

STAREA DE BOALĂ

Definiția dată stării de boală depinde de gradul de cultură şi de instruire ale epocii respective.

La început au predominat explicațiile mistice. Astfel, boala era considerată o pedeapsă divină pentru fărădelegile comise de un bolnav sau de un popor (epidemii). Boala este, aşadar, trimisă pe pământ de zei, prin demoni, spirite malefice, care provoacă boala. Vraciul sau preotul terapeut puneau diagnosticul etiologic diferențiat pe boli şi regiuni bolnave (organe). Nu poate fi vorba, desigur, de idei clare privind *specificitatea etiopatogenică* a unor boli; este totuşi o primă încercare de clasificare a bolilor. Oricum, diversitatea "demonilor" şi modul lor diferit de a acționa, în diferite organe, ne duce cu gândul la o prefigurare, desigur naivă, a specificității etiologice (mai ales în bolile infecto-contagioase).

Nici mai târziu, concepția hippocratică, produsul unei puternice şcoli de medicină greceşti, nu face referiri precise despre *natura* bolilor şi nici despre *cauzele* ce le produc. Indiferent de etiologie, boala este rezultatul dereglării echilibrului celor două umori din corp: bila şi phlegma. Ulterior apare teoria celor patru umori (bila galbenă fabricată de ficat, phlegma secreție a creierului, sângele produs de inimă şi bila neagră, produs fabricat de splină). În bolile psihice, cu depresii, era vorba de predominanța bilei negre, de unde şi termenul atât de cunoscut astăzi de melancolie (melanos – negru şi cholia – secreție). Boala este, aşadar, o discrazie – secreție dificilă, termenul de *discrazie* ajungând până în zilele noastre.

Şcoala medicală din Kos (Cos) confundă entitatea morbidă cu *simptomul* ; fiecare simptom al fiecărui organ este o boală. În această eroare (un simptom - o boală) va cădea şi Galen, ilustrul medic grec al Romei antice.

Pentru gânditorii din Renaştere, *starea de sănătate era realizarea unei armonii*, a unei concordanțe calitative între macro- şi microcosmos. Boala era, fireşte, dezechilibrul calitativ al armoniei cu macrocosmosul. Astfel, Paracelsus considera teoria hipocratică a celor patru umori, a dezechilibrului dintre ele

(*discrazia*) o pură invenție a anticilor. Ca şi alți renascentişti, el credea că organismul (microcosmosul) nu este decât o picătură din macrocosmos. Acorda, în etiologia îmbolnăvirilor, o mare atenție legilor fizice ale naturii: mai ales câmpurilor magnetice. A fost primul care a observat legătura dintre exploziile solare şi accidentele cardio-vasculare.

Medicina cosmologică are rădăcinile în china antică. Doctrina celor cinci elemente din care este alcătuită lumea este cuprinsă în "Cartea schimbărilor" (aprox. 2850 î.Chr.). Acestea nu sunt imuabile ci se pot transforma unele în altele. Important pentru fiziopatologie este faptul că fiecare dintre agenții fundamentali ai macrocosmosului are câte un reprezentant în microcosmos, adică în organism. Astfel:

- lemnul corespunde splinei,
- focul – plămânilor,
- pământul – inimii,
- metalul – ficatului,
- apa – rinichilor.

Medicii din China antică, buni observatori, îşi dau seama că în organism, diferitele organe se influențează reciproc, că între ele există conexiuni.

Medicina modernă utilizează termenul de ***homeostazie*** ca element de referință al noțiunii de sănătate – boală. Homeostazia (homoios – egal, asemănător şi stasis - reținere) reprezintă menținerea la valoarea normală a diferitelor constante fiziologice ale mediului intern. Aşa numitul *"mediu intern al organismului"*, prin care Claude Bernard înțelege sângele şi mai ales limfa care scaldă şi hrăneşte țesuturile, era conceput de savant ca având o remarcabilă *constanță.* Cu alte cuvinte el conține anumite substanțe, totdeauna aceleaşi şi în cantitate relativ constantă. De exemplu, glucoza din sânge nu poate varia la om decât între limitele de 800-1 000 mg /L, lipidele totale între 5-8 g/L, numărul de leucocite între 4 000 şi 7 000 /mmc.

Lichidul extracelular, atât cel din plasma sanguină cât şi cel din spațiul interstițial sunt într-o continuă mişcare pentru realizarea unei omogenități perfecte între sectoarele organismului.

Sănătatea este definită de OMS ca: *starea de bine şi confort fizic, psihic şi social.*

Starea de normalitate (sănătate) este menținută atâta timp cât este menținută homeostazia.

Organismul uman este sub controlul unui număr extrem de mare şi de variat de mecanisme de control şi reglare, alterarea oricăreia dintre ele generează starea de anormalitate *(boală)*.

Ca stare patologică rezultată prin depăşirea echilibrelor homeostazice sau alterării structurale, ***boala*** reprezintă aşadar ansamblul fenomenelor obiective şi subiective anormale provocate de cauze endogene sau exogene.

ETAPELE DE EVOLUȚIE ALE BOLII

Trecerea de la starea de sănătate la cea de boală se poate produce brusc sau insidios. Boala clinică, sub forma pe care o întâlnim în practică, se manifestă polimorf, în funcție de etiologie şi de reactivitatea fiecărui bolnav. Deşi există mari diferențe în evoluția bolilor, putem lua ca model unic etapele întâlnite în desfăşurarea bolilor infecto-contagioase. Pot fi descrise astfel următoarele etape:

1. Perioada de latență sau incubație, are durată variabilă între cîteva secunde (traumatismele majore şi intoxicațiile acute cu cianură de potasiu) şi câțiva ani (lepra, SIDA). Această perioadă reprezintă timpul scurs între momentul acțiunii agentului patogen şi producerea stării de boală. În această etapă nu există semne clinice de boală. Starea de boală poate fi decelată numai prin teste de laborator.

2. Faza prodromală sau de invazie, etapă preclinică ce se caracterizează prin acumulări patologice ale căror descoperiri au o importanță deosebită în diagnosticul precoce şi tratamentul corect, etiologic. Simptomele clinice sunt nespecifice: febră, astenie, anorexie, rinoree, etc. Ele semnifică îmbolnăvirea în general. Diagnosticul de certitudine nu poate fi precizat. Această perioadă durează 1-3 zile.

3. Perioada de stare se caracterizează prin apariția simptomelor caracteristice bolii respective, pe existența cărora se poate preciza diagnosticul (culoarea icterică din hepatită, erupția pustuloasă din varicelă, raşul tegumentar din scarlatină, junghiul toracic din pneumonie etc). Durata acestei etape depinde de agentul etiologic.

Evoluția bolii poate îmbrăca aspecte dintre cele mai diverse. În general, se deosebesc *boli acute*, cu durata de câteva zile şi *boli cronice* ce durează săptămâni, luni sau chiar ani. Realizarea unei forme acute sau cronice este în funcție de cauze şi de reactivitate individuală determinată de fondul biologic pe care se produce starea de boală.

În cursul evoluției unei boli cronice pot să apară perioade de remisiuni, deci perioade fără manifestări clinice aparente sau perioade de acutizări temporare, denumite pusee (puseu febril) sau recăderi.

În afară de formele acute şi cronice, există şi *stări patologice fulgerătoare supraacute*, *subacute* şi *subcronice*. Formele fulgerătoare şi supraacute sunt deosebit de grave şi de obicei se termină prin moarte, datorită unei puternice

dezorganizări a funcționării a sistemului nervos, de cele mai multe ori fără timpul necesar producerii de leziuni anatomopatologice.

În evoluția bolii pot să apară *complicații*. În general, acestea pot fi de două feluri: datorită bolii, rezultate prin agravarea unor anumite procese care fac parte din tabloul bolii şi complicații prin procese patologice cu totul diferite dar a căror producere (sau agravare) este determinată de modificarea reactivității produse de boala inițială.

Sfârşitul bolii se consideră din momentul în care încetează evoluția proceselor patologice şi se restabileşte capacitatea de adaptare la mediu. Restabilirea completă care permite reluarea activității se face într-o perioadă de

4. Convalescență, perioadă de timp în care se recâştigă capacitatea completă de adaptare la mediu în caz de vindecare. În această etapă predomină procesele anabolice, organismul suprasolicitat devine vulnerabil la alte boli sau complicații ale bolii inițiale.

5. Terminarea procesului morbid se produce prin

- *Vindecare* cu *restitutio ad integrum,* ceea ce presupune nu numai restabilirea integrității funcționale ci şi morfologice, a tuturor țesuturilor şi organelor.

- *Vindecarea cu sechelă* se poate face cu formarea unor leziuni neevolutive, a unor sechele (atrofii musculare, vicii valvulare cardiace, scleroză pulmonară, cicatrici). Sechelele determină de obicei procese de compensare care la rândul lor pot fi punctul de plecare al unor noi procese patologice (altă boală). De exemplu, vindecarea cu sechelă a unui reumatism articular acut se poate face cu constituirea unei stenoze mitrale care evoluează cu tulburări de ritm şi insuficiență cardiacă în urma unui proces de hipertrofie cardiacă compensatorie.

-Terminarea bolii prin *moarte* (încetarea tuturor funcțiilor biologice) se face de obicei datorită dezorganizării treptate a funcțiilor organismului într-o perioadă de agonie de durată variabilă. Alteori, moartea se produce prin încetarea activității inimii şi respirației, prin mecanisme reflexe, fără a fi justificată de gravitatea şi durata bolii şi respectiv de gravitatea şi întinderea proceselor patologice (moarte subită). OMS defineşte *moartea subită* drept moartea care survine în 24 de ore de la debutul simptomelor. Elementele cheie ce definesc moartea subită sunt: se produce rapid, este naturală (în opoziție cu moartea accidentală sau suicidul), neaşteptată iar cauza este sau nu cunoscută. În aceste cazuri trebuie folosite metodele de reanimare. Reanimarea este posibilă în primele minute ale *morții clinice* (3-5 minute), în primele minute de la oprirea circulației şi respirației şi deci de întrerupere a activității sistemului nervos.

Moartea clinică poate fi reversibilă dacă nu a durat mai mult de 5 minute pentru adult şi de 6-8 minute pentru nou-născut.

Morţii clinice ireversibile îi urmează instalarea ***morţii biologice***. Moartea biologică este marcată de absența resuscitării cardiorespiratorii sau de eşecul menținerii resuscitării, după un succes inițial. Moartea biologică începe la câteva minute după instalarea morții clinice şi durează, în funcție de temperature mediului ambiant, până la câteva zile. Ea presupune dezorganizarea ireversibilă a metabolismului țesuturilor în ordinea sensibilității lor la lipsa de oxigen. Țesutul cel mai sensibil este sistemul nervos (în special scoarța cerebrală), în care tulburările metabolice ireversibile încep în interval de câteva minute. Ultimele celule care mor sunt cele care alcătuiesc tegumentul (24 ore).

CARACTERISTICILE STĂRII DE BOALĂ

Orice boală este caracterizată prin fenomene generale şi fenomene locale. De cele mai multe ori fenomenele locale nu sunt decât manifestarea, într-o anumită regiune a fenomenelor generale. Infarctul miocardic acut este o manifestare a aterosclerozei, orice tromboza este o manifestare a unei stări de hipercoagulabilitate sanguină.

Deşi există foarte multe boli, de etiologie variată, cu diverse aspecte clinice şi cu evoluție variabilă, pot fi formulate anumite caracteristici comune tuturor bolilor:

1. *Cauzalitatea* este prima trăsătură comună. Nu există boală fără cauză. Boala este consecința unei agresiuni din mediu. În acest sens s-au descris mai multe tipuri de boli.

- *Bolile monocauzale* recunosc un singur factor etiologic determinant. Acesta produce boala sau nu în funcție de intensitatea cu care acționează, de timpul de expunere a bolnavului la agentul patogen, de rezistența organismului şi de factorii de mediu conecşi. Spre exemplu, numai bacilul Koch poate produce tuberculoza, numai virusul Urlian generează parotidita epidemică (oreillon) iar malaria este consecința exclusivă a hematozoarului palustru.

Alteori, acelaşi agent patogen poate provoca mai multe boli. Streptococul beta hemolitic tip A produce scarlatina la copilul mic, faringo-amigdalita la adolescent, erizipelul şi fasceita necrozantă la adult. Acelaşi tip de virus generează varicela (vărsat de vânt) la copil şi Zona Zoster la adultul matur şi bătrâni.

- *Bolile plurifactoriale* (pluricauzale) necesită asocierea unor multiple condiții pentru producerea lor. Astfel, pneumonia se declanşează după expunerea la un microb (pneumococ) sau virus numai la persoanele anergice, slab nutrite sau după un efort psihic ori fizic îndelungat. În aceeaşi accepțiune a

pluricauzalismului, se pot descrie tipuri de boli similare determinate de agenți etiologici diferiți. Spre exemplu, hepatita poate fi generată în egală măsură de virusurile hepatitei, de toxice precum tetraclorura de carbon, de alcool, de intoxicația cu ciuperci otrăvitoare.

- Alteori, nu se cunoaşte cu exactitate cauza bolii. Se vorbeşte, în această situație, despre factori de risc. Este cazul aterosclerozei, a hipertensiunii arteriale, a bolilor psihice.

- Există şi boli ereditare sau congenitale, la care factorul etiologic a acționat la antecesori. Astfel, femeile gravide tratate cu talidomidă sau care se droghează cu heroină pot naşte copii cu variate malformații (focomielie, afectare cardiacă ori anencefalie).

2. A doua caracteristică a bolii este reprezentată de ***existența reacțiilor de răspuns*** ale organismului față de acțiunea agentului patogen. Acestea pot fi:

- reacții comune atât stării de boală cât şi stării de sănătate (Laborit spunea că "organismul nu este poliglot"). Astfel, tahicardia se produce atât la efortul de alergare sau dans, emoții cât şi în şoc ori insuficiență cardiacă.

- reacții proprii stării de boală. Acestea pot fi nespecifice (apar în multe boli diferite) precum febra, inflamația, accelerarea VSH-ului sau specifice: fagocitoza, anticorpogeneza, icterul, cianoza.

3. ***Limitarea capacității de adaptare*** la condițiile mediului ambiant, de răspuns la acțiunea altor agenți patogeni la care se adaugă scăderea capacității de muncă, este o ultimă trăsătură a stării de boală

Capitolul 2.

ETIOPATOGENIA GENERALĂ A BOLILOR

ETIOLOGIA GENERALĂ A BOLILOR

Etiologia bolilor se ocupă cu studiul factorilor implicați în apariția bolilor. Factorii care pot interveni în determinismul unei boli pot fi clasificați în două categorii:

a) ***Factori determinanți***, care reprezintă agenții din mediu fără de care boala nu se poate produce. Aceştia sunt cunoscuți şi sub numele de factori etiologici (aectia=cauză; logos=ştiință) sau agenți patogeni;

b) ***Factori favorizanți***, care prin intervenția lor facilitează acțiunea agenților etiologici determinanți. Intervenția acestor factori presupune modificarea reacțiilor de răspuns ale organismului în noile condiții de microclimat.

Un rol important în apariția unei boli îl au ***factorii de apărare*** sau ***rezistența organismului*** care poate fi constituțională sau de natură imunologică. Aceşti factori intervin numai în anumite circumstanțe specifice.

Agenții etiologici pot acționa:

- local, limitat şi direct, în raport de specificul lor, determinând leziuni şi tulburări locale (de exemplu, o arsură produsă de un agent termic);
- general, ca urmare a supunerii în ansamblu a organismului la acțiunea agentului (de exemplu, în caz de hipertermie).

Ansamblul de manifestări indus de un agent etiologic poartă numele de ***sindrom lezional*** şi antrenează intervenția unor mecanisme de apărare specifice (pentru combaterea efectelor agresiunii) şi nespecifice pentru reechilibrarea organismului (denumite şi sindrom reacțional).

După natura lor, agenții etiologici pot fi clasificați în :

- **Agenți etiologici exogeni**
- **Agenți etiologici endogeni (genetici)**

I. **Agenții etiologici exogeni** care pot acționa asupra organismului se clasifică în:

A. Factori fizici

Aceştia includ traumatismele, căldura, frigul, electricitatea, iradierea, modificările rapide ale presiunii atmosferice şi mişcarea diferitelor vehicule. În toate situațiile leziunea este produsă de o rată înaltă de transmitere a formelor particulare de energie (kinetică, radiantă, etc.) de la sau spre organism.

1. Agenții mecanici (traumatism, tăieri, înțepături, etc.)

Au ca element caracteristic producerea distrucțiilor tisulare (crush syndrome), excitarea anormală a sistemului nervos, fracturi şi infectarea zonei respective; manifestările locale pot fi asociate uneori cu tulburări generale, care pot căpăta o importanță primordială prin instalarea şocului.

Acțiunea factorilor traumatici survine în condiții de accidente de muncă, de circulație, casnice, prin violență, intervenții chirurgicale sau în condiții de cutremure. Leziunile produse de factorii traumatici pot fi schematizate astfel:

- Şocul traumatic;
- Sindromul de strivire;
- Şocul chirurgical.

2. Agenții termici

Variațiile excesive ale temperaturii ambiante (frigul sau căldura) vor determina modificări locale şi generale.

Căldura (flacără, gaze incandescente, vapori supraîncălziți etc.) determină local modificări de tip inflamator, care pot ajunge la arsură (plăgi arse). Când acestea depăşesc 15% din suprafața corpului, tulburările generale pot fi foarte grave constituind boala arşilor.

Frigul – acțiunea locală determină degerătura. Modificările biochimice, vasculare şi nervoase locale, vor antrena leziuni morfologice care pot evolua până la ulcerații., necroză, escare. Acțiunea generală este într-o primă etapă de stimulare a proceselor metabolice şi deci a termogenezei, urmată de faza de inhibare a acestor procese, cu scăderea arderilor, a temperaturii corporale şi tulburarea gravă a activității SNC; în cazurile grave se instalează somnolența, coma şi moartea.

3. Energia electrică

Se pot produce leziuni locale (arsuri) şi tulburări generale, circulatorii, respiratorii şi nervoase mai puțin grave sau foarte grave, în funcție de voltaj şi mai ales de amperaj. Se spune că “amperii omoară şi volții ard”. În cazul expunerii într-un timp scurt la doze mari, efectele sunt manifeste imediat: arsuri tegumentare, boala de iradiere. Se presupune că se produc fenomene de electroliză în țesuturi cu transformarea curentului în energie calorică.

4. Energia radiantă

Toți indivizii sunt supuşi radiațiilor – *radiația cosmică, radiația naturală* din pământ şi aer, *radiația de fond* din armele nucleare şi prin utilizarea radiațiilor şi materialelor radioactive în industrie şi în medicină. La acestea se adaugă scăpările accidentale din sursele de energie nucleară, cum ar fi în accidentul de la Cernobîl.

Radiațiile pot fi *ionizante* sau *neionizante*; la rândul lor, radiațiile ionizante sunt: radiații electromagnetice (radiații X sau γ), particule încărcate (electroni, protoni, nuclei) şi particule neîncărcate (neutroni). Radiațiile produc leziunea celulelor şi țesuturilor prin transferul energiei lor la aceste țesuturi în momentul străbaterii acestora.

Leziunile induse de radiații sunt leziuni de tip *excitație* sau prin *ionizare*. Leziunile produse de razele UV sunt un exemplu de leziuni produse prin excitație, dar cele mai multe leziuni produse de radiații au ambele componente. Efectul radiațiilor poate fi *direct*, cu lezarea mai multor structuri sau molecule specifice. Efectul poate fi şi *indirect*, radiațiile ionizante producând radioliza apei cu generarea radicalului liber hidroxil (OH^-), care va produce lezarea membranei celulare, acizilor nucleici şi enzimelor celulare.

Efectele majore ale radiațiilor ionizante se manifestă prin alterarea ADN (inhibarea diviziunii, reparație aberantă), conducând la cancerogeneză sau teratogeneză. Clinic, efectele iradierii se pot observa la nivelul pielii (eritem, edem), plămânilor (fibroză interstițială), tractului gastro-intestinal (ulcerații, fibroza peretelui tractului digestiv), gonadelor (distrugerea celulelor germinale, atrofia gonadelor şi fibroză), sângelui (trombocitopenie, granulocitopenie, anemie, limfopenie).

5. Agenții meteorologici

Întregul complex de variații meteorologice influențează funcțiile organismului, fără a putea şti întotdeauna căruia dintre factori trebuie atribuite tulburările produse. Anomaliile presiunii atmosferice ambiante determină boli prin hipobarism sau prin hiperbarism.

Scăderea presiunii atmosferice (boala înălțimilor, rău de înălțime)

Pe măsură ce creşte altitudinea, scade cantitatea şi presiunea O_2 din aer. Apar tulburări care vor fi cu atât mai accentuate cu cât ascensiunea este mai rapidă şi altitudinea mai mare. Scăderea presiunii O_2 afectează în primul rând funcția celulelor scoarței cerebrale, cele mai sensibile la hipoxie.

Creşterea presiunii atmosferice (boala chesonului, boala scafandrilor)

Omul suportă presiuni de 5-7 atmosfere fără tulburări marcate (ex. bradipnee, bradicardie). Experimental, oamenii au fost antrenați să suporte presiuni până la 20 chiar 35 de atmosfere. Tulburările grave apar însă când se revine brusc la presiunea normală şi nu treptat (artralgii, mialgii, lipotimii). Acestea se produc ca o consecință a degajării azotului dizolvat sub formă de bule gazoase care produc diverse embolii (cerebrale, cardiace etc.)

6. Factorii de mişcare

Kinetozele sunt tulburări provocate de condițiile de mişcare a diverselor vehicule (automobil, tren, avion, vapor). Polisimptomatologia reprezentată prin tulburări cardiovasculare, respiratorii, digestive (greață, vărsături), hipotonie musculară se explică prin excitarea receptorilor vestibulari de la nivelul canalelor semicirculare de la nivelul urechii interne. Stimulii anormali ajung prin ramura vestibulară la nucleul vestibular din bulb care, prin conexiunile cu alți centri nervoşi din bulb, cerebel sau hipotalamus, explică simptomatologia produsă.

B. Agenți chimici

Sunt reprezentați de: acizi, baze, săruri, alimente degradate, nicotină, alcool, diverse metale (Pb, Hg) şi medicamente neadecvate ca doză sau indicații. În acest ultim caz se admite că bolile sunt iatrogene.

Specific agenților etiologici chimici, spre deosebire de celelalte categorii de agenți etiologici, este faptul că efectul lor asupra organismului depinde de căile de pătrundere, toxicitate, concentrație, tip şi grad de solubilitate (lipo- sau hidrosolubilitate). De asemenea, efectul manifestărilor lor depinde şi de penetrabilitatea agenților chimici în țesuturi, de nivelul mecanismelor metabolice celulare cu care interferează şi de posibilitatea organismului de a le neutraliza şi/sau elimina.

Odată cu utilizarea unui număr tot mai mare de agenți chimici, cum ar fi medicamentele, agenții utilizați în procesele industriale, în agricultură şi în casă, leziunile determinate de aceştia au devenit foarte frecvente.

Factorii chimici pot fi divizați în *exogeni* şi *endogeni.* Factorii chimici exogeni pot pătrunde în organism prin inhalare, ingerare sau absorbție. În funcție de calitatea lor factorii chimici exogeni pot fi clasificați în substanțe necesare vieții (boli carențiale), alimente (deficite cantitative sau calitative), agenții terapeutici (iatropatologie), substanțe nocive, pesticide, ierbicide, droguri. Factorii chimici endogeni rezultă din vicieri ale metabolismelor proprii, absorbții anormale la nivelul tubului digestiv sau/şi din insuficiența eliminării lor.

Factorii chimici ar putea fi implicați în lezarea celulară prin acțiunea asupra funcțiilor vitale ale celulei cum ar fi: permeabilitatea membranară, homeostazia osmotică, integritatea unei enzime sau a unui cofactor.

a) Factorii alimentari

Bolile carențiale sunt datorate reducerii concentrației tisulare de nutriment (ex. în deficiența de fier, iod sau vitamine); se caracterizează prin semnele sau simptomele specifice

Bolile datorate tulburărilor de aport proteino-caloric.

Tulburările sunt rezultatul creşterii sau scăderii aportului proteino-caloric.

Malnutriția

Aceasta are ca efect principal o reducere a ratei de creştere, iar modificările tisulare apar mai târziu în evoluția bolii. Deoarece rata dezvoltării tisulare şi creşterea sunt rapide în prima perioadă a vieții, stările de deficiență sunt observate cel mai adesea în perioada copilăriei. În malnutriția protein-calorică există o marcată predispoziție la infecții intercurente, tuberculoză şi infecții virale. În plus, organisme care în mod obişnuit nu sunt patogene pot depăşi bariera gastrică sau intestinală producând diaree cronică.

Obezitatea

Aceasta reprezintă rezultatul excesului nutrițional. Supraponderea este definită ca o depăşire a greutății normale cu peste 10%, iar obezitatea cu peste 20% a greutății normale. Obezitatea reflectă dezechilibrul dintre aportul şi consumul de energie. Principalele motive ale acestui dezechilibru sunt aportul excesiv, realizat într-un mod prelungit, datorită stilului de viață nesanogen sau factorilor psihologici; reducerea consumului de energie datorită sedentarismului şi reducerea termogenezei.

Obezitatea marcată produce o creştere a morbidității şi mortalității prin asocierea ei cu numeroase afecțiuni, cele mai importante fiind: hipertensiunea arterială, hiperlipidemia, accelerarea procesului de ateroscleroză, diabet zaharat noninsulinodependent, colelitiază şi osteoartrită.

b) Factori terapeutici

Efectele secundare ale medicamentelor

Efectele secundare ale medicamentelor (iatropatogenie) sunt cauze frecvente de spitalizare. Ele pot fi accidentale, pot fi produse prin autointoxicare sau apar ca o consecință a dependenței medicamentoase.

Reacțiile secundare pot fi previzibile şi imprevizibile.

- Reacțiile secundare previzibile

Acest tip de reacție depinde de doză şi indivizii au o mortalitate scăzută. Efectele sunt datorate unei acțiuni exagerate a medicamentului (de exemplu, accidente hemoragice produse prin utilizarea aspirinei). Multe medicamente îşi exercită efectul terapeutic după transformarea lor în metaboliți activi. Astfel, dacă rata de transformare este intensificată de un tratament concomitent cu un alt medicament, leziunile tisulare pot să se producă la doze mai mici.

- Reacții secundare imprevizibile

Acest tip de reacții este mai puțin frecvent, nu depinde de doză şi indivizii au o mortalitate relativ crescută. Reacțiile adverse din această categorie nu pot fi

explicate pe baza proprietăților farmacologice ale medicamentului. Mecanismul implicat este neclar şi reacțiile nu sunt reproductibile în experimentele pe animale. Reacțiile impredictibile apar la indivizii susceptibili, iar această susceptibilitate poate fi datorată unei deficiențe enzimatice (de exemplu, anemia hemolitică indusă de antimalarice la pacienții cu deficit de glucoză-6-fosfat-dehidrogenază), sau unui răspuns imunologic anormal. Medicamentele şi/sau metaboliții lor acționează ca un alergen sau o haptenă şi inițiază o reacție de hipersensibilitate (de exemplu, anafilaxia – tipul I de hipersensibilizare – la penicilină sau tipul III de hipersensibilizare la sulfonide).

Lezarea embrionului sau fătului produsă de medicamente

Efectul teratogen al medicamentelor poate afecta dezvoltarea organismului în orice fază de evoluție din perioada prenatală. Acțiunea nocivă a medicamentelor asupra produsului de concepție este suficient de distinctivă pentru a diagnostica expunerea la medicament. De exemplu, focomelia (scurtarea extremităților) a fost produsă prin utilizarea Talidomidei la sfârşitul anilor '50 şi începutul anilor '60. Tetraciclina acționează ca un agent chelator şi poate interfera cu creşterea osoasă a fătului. Se depozitează în oase şi dinți, producând o colorație gălbuie a dinților de lapte.

Rezistența la medicamente

Fenomenul rezistenței dobândite a bacteriilor la antibiotice este bine cunoscut. Recent a fost descoperită o formă specială de rezistență, care apare în tumori: rezistența multimedicamentoasă. Aceasta se caracterizează prin rezistența încrucişată la o largă varietate de medicamente citotoxice hidrofobice. Reducerea acumulării intracelulare de medicament este cauzată de creşterea expresiei genei care codifică proteina membranară P, aceasta prevenind accesul medicamentului la situsurile intracelulare.

Dependența medicamentoasă

Dependența medicamentoasă este un fenomen comportamental caracteristic cauzat de administrarea cronică a medicamentelor şi drogurilor cu acțiune centrală, cum ar fi morfina, barbituricele şi cocaina. Administrarea repetată a unor asemenea droguri alterează comportamentul, care este caracterizat prin necesitatea de a continua administrarea drogului. Această dorință poate fi asociată cu apariția sindromului de abstinență, care apare la oprirea drogului.

Dependența fizică este un răspuns adaptativ la administrarea repetată de medicamente. Apare o toleranță la efectele acute ale medicamentelor producătoare de dependență, prin adaptarea mecanismelor centrale afectate de medicament.

c) Factori toxici

Intoxicația cu plumb

Cel mai frecvent intoxicația cu plumb se produce prin acumularea lentă până la atingerea nivelelor toxice. Plumbul produce leziuni prin legarea sa de grupările disulfidice din proteine, inclusiv enzime, alterând structura lor terțiară. Țesuturile țintă pentru plumb sunt sângele, sistemul nervos, tractul gastro-intestinal şi aparatul renal. La adulți apar colici abdominale, oboseală şi cefalee, iar la copii intoxicația poate rămâne mult timp nemanifestă, până în momentul unei crize encefalopatice catastrofale.

La copii, excesul de plumb interferă cu dezvoltarea şi calcificarea cartilagiilor şi traveelor osoase la nivelul epifizelor, plumbul determinând creşterea densității osoase.

Intoxicația cu monoxid de carbon(CO)

CO acționează ca un asfixiant sistemic. Hemoglobina prezintă o afinitate de 200 ori mai mare pentru CO decât pentru oxigen. Rezultă carboxihemoglobina care este incapabilă să transporte oxigenul şi, mai mult, afectează eliberarea oxigenului din oxihemoglobină. Hipoxia sistemică apare când 20-30% din hemoglobină este saturată cu CO, iar starea de inconştiență şi moartea apar când saturația este de 60-70%.

d) Alcoolul, tutunul şi drogurile

Intervenția acestor substanțe chimice este prezentată separat pentru a sublinia problematica pe care utilizarea lor foarte frecventă o implică: adicția, sevrajul, dependența psihologică. Adicția este definită ca o stare de dependență față de o anumită substanță şi poate fi psihică, fizică sau ambele.

Dependența psihică reprezintă o perpetuare condiționată a unui comportament atâta timp cât abuzul de substanță este recompensat printr-o plăcere aşteptată şi este întărit prin utilizarea ulterioară.

Dependența fizică este rezultatul dezvoltării toleranței la substanță, ca urmare a tulburărilor metabolice şi a rezistenței fiziologice la o cantitate dată de substanță. Ea devine evidentă atunci când este întreruptă administrarea substanței, ceea ce conduce la sindromul de abstinență (sevraj). Cantități sporite de substanță sunt necesare pentru a produce acelaşi efect, deoarece organismul se adaptează prin creşterea nivelului de toleranță. Dependența fizică poate conduce eventual la un consum excesiv de drog, cu modificări treptate atât ale personalității, cât şi ale capacității de muncă.

Etanolul

Efectele ingestiei acute de alcool se manifestă asupra SNC, dar utilizarea cronică afectează şi alte organe. După ingestie, alcoolul este absorbit nealterat

din stomac în intestinul subțire. El este apoi distribuit la toate organele şi țesuturile organismului în proporție directă cu nivelul sanguin. Cea mai mare parte a alcoolului din sânge este transformată în acetaldehidă la nivelul ficatului, iar aceasta este mai departe metabolizată de către acetaldehid-dehidrogenaza. Metabolizarea unor nivele scăzute de alcool implică activitatea alcool dehidrogenazei, pe când nivelele crescute activează sistemul P-450 microsomal. Deoarece nivelele sanguine ridicate de alcool cresc activitatea acestui sistem şi alte substanțe metabolizate prin acelaşi mecanism sunt mai rapid oxidate (ceea ce, uneori, conduce la produşi cu o toxicitate crescută). Aceasta explică parțial toxicitatea anumitor droguri la alcoolici. Acetaldehida, metabolitul principal al alcoolului, este un compus foarte reactiv şi se presupune că mediază leziunile tisulare din alcoolism.

Alcoolismul acut se manifestă, în special, la nivelul sistemului nervos central (efect depresiv), dar poate produce şi tulburări hepatice şi gastrice care sunt reversibile.

Alcoolismul cronic este responsabil de alterări morfologice în toate organele şi țesuturile, în special, în ficat (ciroză) şi în stomac (gastrită, ulcer gastric). Consumul zilnic de alcool în cantități mari induce steatofibroză hepatică, afectarea miocardului, a tractului seminifer şi a nervilor periferici (polinevrita toxico-carențială).

Tutunul

Toate formele de tutun conțin toxine (de exemplu, CO) şi carcinogene. Se estimează că circa 40 de carcinogene sunt prezente în fumul de țigară. Fumatul se asociază cu multe efecte nocive, dintre care cele mai frecvente sunt: carcinomul bronşic (mai ales, cel cu celule scuamoase), cancerul gastric, esofagian, pancreatic, renal, de vezică urinară, limfoame. Pe lângă neoplazii, fumatul se mai asociază şi cu un risc ridicat de infarct de miocard, insuficiență cardiacă congestivă, ateroscleroză, accident vascular cerebral, bronşită cronică şi emfizem pulmonar, boli vasculare periferice. Fumatul, mai ales în doze mari, este un factor favorizant al neoplaziilor pulmonare, arteriopatiilor obliterante şi al dislipidemiilor.

Efectele fumatului pasiv includ: astmul bronşic (incidența astmului în copilărie este mai mare la copiii ai căror părinți fumează), iritații ale mucoaselor de la nivelul ochilor şi nasului), cancerul (dezvoltarea cancerului este în relație de directă proporționalitate cu durata de expunere la fumul de țigară; aceasta explică incidența mare a cancerului la soțiile fumătorilor).

Drogurile

Cocaina este un alcaloid extras din frunzele de coca, care produce o euforie intensă, ceea ce o face una din cele mai utilizate substanțe din grupul drogurilor. În

cazul intoxicației acute, cele mai importante efecte secundare ale cocainei sunt manifestate la nivel cardiovascular şi sunt explicate printr-un efect simpatomimetic al drogului. Cocaina acționează, de asemenea, prin facilitarea neurotransmiterii atât la nivelul sistemului nervos central (blochează recaptarea dopaminei), cât şi la nivelul terminațiilor nervoase adrenergice (blochează recaptarea norepinefrinei). Efectul net al acumulării acestor doi neurotransmițători este un exces de stimulare.

Heroina este un opioid (înrudit cu morfina) derivat din planta de mac. Are o acțiune scurtă, aşa încât trebuie luată la intervale scurte pentru a preveni sindromul de abstinență. Efectele sunt variate şi includ: euforie, halucinații, somnolență şi sedare. Heroina are un spectru larg de efecte secundare (complicații pulmonare, infecțioase, cutanate, renale). Administrarea intravenoasă prezintă riscul transmiterii unor boli cum ar fi hepatita tip B şi SIDA.

Marijuana este cel mai utilizat drog. Este produs din frunzele de Cannabis sativa, care conțin o substanță psihoactivă. Cele mai importante consecințe ale consumului îndelungat de marijuana sunt bronşita cronică şi neoplaziile.

C. Agenți biologici

Sunt reprezentați de microbi, virusuri, fungi, paraziți, după pătrunderea prin barierele cutaneo-mucoase (ale pielii, respiratorii, digestive, etc) generează leziuni locale inflamatorii. În funcție de patogenitatea lor şi de posibilitățile de apărare ale organismului, pot apare şi boli generale de tipul celor infecțioase sau al stărilor septicemice.

Alteori, în organism pătrund resturi de structură celulară sau produşi de secreție ai celulelor (veninuri). Acestea acționează în organism ca antigene sau haptene (substanțe non-self), inducând formarea de anticorpi specifici. Rezultatul va fi apariția reacției antigen-anticorp, cu o patologie specifică (de exemplu, bolile imuno-alergice).

Factorii infecțioşi

Există o relație între microorganism şi gazdă care nu este în mod necesar nocivă şi care poate fi avantajoasă. De exemplu, variate bacterii, relativ fără nocivitate, colonizează pielea omului şi ajută, în acest fel, la excluderea unor bacterii mai virulente. De asemenea, reabsorbția pigmenților biliari din intestin şi producerea vitaminei K depind de activitatea metabolică a florei intestinale. Aceşti locuitori ai pielii şi mucoaselor sunt numiți comensali. Alte microorganisme parazite sunt mai puțin adaptate şi pot, prin lezarea gazdei, să pună în pericol propria lor supraviețuire. Astfel de agenți se numesc patogeni; aceştia pot fi: virusuri, bacterii, fungi, protozoare şi metazoare.

Distincția dintre comensali şi patogeni nu este absolută, mulți comensali (potențial patogeni) nefiind nocivi atâta vreme cât mecanismele de apărare ale organismului funcționează normal. În stările de imunodeficiență, de exemplu, mulți microbi lipsiți de nocivitate în mod normal, pot determina "infecții oportuniste". În mod similar, o alterare a mecanismelor locale de apărare, chiar la un individ normal, poate permite germenilor comensali să producă infecții severe.

Virusurile sunt importanți factori cauzali ai unor neoplasme limfoide, dovezile fiind puternice pentru limfomul Burkitt şi leucemia cu celule T. De asemenea este posibil ca virusul hepatitei B să fie un factor cauzal în cancerul celulelor hepatice.

Un grup nou de agenți transmisibili neconvenționali este reprezentat de prioni. În bolile produse de prioni (de exemplu, encefalopatia acută spongiformă transmisibilă), componentul major al produselor infecțioase nu este reprezentat de acizii nucleici, ci de o proteină a gazdei, care capătă proprietăți fizico-chimice noi.

Factorii imunologici

Alteori, în organism pătrund resturi de structură celulară sau produşi de secreție ai celulelor (veninuri). Acestea acționează în organism ca antigene sau haptene (substanțe non-self), inducând formarea de anticorpi specifici. Rezultatul va fi apariția reacției antigen-anticorp, cu o patologie specifică (de exemplu, bolile imuno-alergice).

Bolile imunologice pot fi provocate printr-un exces de răspuns imun (bolile alergice, bolile autoimune) sau printr-un deficit de apărare imună (deficiențe imune ereditare sau dobândite). Bolile alergice, care apar pe un teren atopic includ astmul bronşic alergic, febra de fân, urticaria, etc.

Deficiențele imune pot rezulta din anomalii ale dezvoltării fetale, pot fi un efect al unor boli câştigate (de exemplu, SIDA) sau pot fi induse prin terapie imunosupresivă.

D. Agenți din mediul social

Sedentarismul reprezintă un alt factor social generator de dezordini metabolice, având efecte pe termen lung asupra modului de irigație al diverselor teritorii din organism: creier, cord, etc.

Factorii psiho-sociali. *Stresul psihic contribuie la următoarele tipuri de boli: psihice, psihosomatice şi de adicție.*

- *În* bolile psihice *dobândite (de exemplu, depresia) ordinea de intrare în starea de stres implică inițial regiunea corticală.*

- În *bolile psihosomatice* (de exemplu, ulcerul peptic, hipertensiunea arterială, boala coronariană ischemică), cauza principală de producere a acestora este reprezentată de asocierea: anxietate, suprasolicitare şi frustrare.
- *Bolile de adicție* sunt datorate alcoolului, drogurilor şi fumatului. Morbiditatea şi mortalitatea persoanelor care le consumă este net superioară celei rezultate din asocierea factorilor de mediu întâmplători.

CLASIFICAREA BOLILOR ÎN FUNCȚIE DE PREDOMINENȚA FACTORILOR ETIOLOGICI ENDOGENI (GENETICI) SAU CEI EXOGENI

În funcție de gradul participării factorilor genetici şi ecologici (Fig. 1) se poate stabili o succesiune a entităților morbide:

Boli cu determinism genetic pur	Boli cu determinism genetic predominant	Boli cu etiologie mixtă	Boli cu determinism ecologic predominant	Boli cu determinism ecologic pur

Fig. 1. **Clasificarea bolilor în funcție de interrelația factorilor etiologici**

1. Boli cu determinism genetic pur

În cadrul acestor boli, genotipul este singurul răspunzător de tabloul clinic (de exemplu, boli cromozomiale, mutații genetice cu efecte majore-hemofilia).

2. Boli cu determinism genetic predominant

Aceste boli devin evidente numai în anumite condiții de mediu (de exemplu, deficitul de G-6-PD eritrocitară, deficitul de colinesterază).

3. Boli cu etiologie mixtă

Aceste boli au un determinism multifactorial (de exemplu, psihozele majore, coronaropatiile cu debut precoce, bolile reumatismale degenerative, diabetul zaharat, hipertensiunea arterială).

4. Boli cu determinism ecologic predominant

Evoluția acestor boli este influențată de genotip (de exemplu, bolile infecțioase).

5. Boli cu determinism ecologic pur

Aceste boli (de exemplu, intoxicații, traumatisme) rezultă exclusiv prin acțiunea factorului de mediu şi nu sunt influențate de genotip.

Factorii de mediu care pot induce un teren patologic poartă numele de *factori de risc.* Pentru a induce o anumită boală, factorii de mediu trebuie să acționeze constant, un timp suficient, astfel încât să modifice terenul organismului.

Factorii de risc pot fi intrinseci sau extrinseci.

a). **Factorii intrinseci**

Factorii genetici sunt reprezentați de gene patologice care participă direct la formarea unui teren favorizant pentru o anumită boală. De exemplu, hiperlipidemia esențială, boală metabolică ereditară, conferă organismului o mare sensibilitate pentru ateroscleroză şi pentru instalarea unor coronaropatii ischemice, sau a unor arteriopatii obliterante periferice.

Alți factori intrinseci sunt reprezentați de vârstă, sex, stare de nutriție, etc. Astfel, accidentele coronariene sunt proporțional mai reduse la femei decât la bărbați până la vârsta de 47-50 de ani; copilul până la vârsta de 1 an are o susceptibilitate mare la infecții.

b). **Factorii de risc extrinseci** sunt factori care apar din cauza unui regim de viață nesanogen. De exemplu, ateroscleroza este favorizată de o alimentație bogată în grăsimi animale, de excesul în greutate, de stres, sedentarism sau de fumat.

Predispoziția reprezintă o configurație a terenului, instalată înaintea apariției unei boli, datorită acumulării progresive de factori de risc, care vor determina în timp apariția bolii respective. De exemplu, un individ obez, fumător şi hipertensiv, provenit dintr-o familie de cardiaci şi care lucrează în domenii cu suprasolicitare psihică majoră, va fi predispus la accidente vasculare cerebrale şi coronariene.

Aşadar, la acțiunea agenților din mediu fiecare organism răspunde în mod specific, particular, în funcție de tipul constituțional, de teren, de factorii de risc care au acționat asupra sa. Acest mod de răspuns individual, particular în raport de organism, poartă numele de *reactivitate.* Variabilitatea de manifestare şi intensitatea bolii depind de această capacitate de reactivitate a organismului. La rândul său, această reactivitate depinde de o serie de alți factori care favorizează (factori favorizanți) sau care împiedică instalarea efectelor agentului patogen (factori de apărare).

Factorii favorizanți ecologici (alimentația, modul de viață, sedentarismul, frica, depresia, suprasolicitările, etc), ca şi cei genetici (sex, vârstă, tip constituțional, teren), împreună cu agentul etiologic constituie *complexul de condiții etiopatogenice favorizante.*

Factorii favorizanți pregătesc terenul pentru a fi receptiv la o anumită boală. Cunoaşterea rolului acestor factori care pot acționa sinergic cu factorii de risc este

utilă în a impune condițiile de profilaxie eficace a bolilor, în special a celor cronice. În practică, se poate testa reactivitatea față de diverşi factori; de exemplu, testarea reactivității vasculare la efort, sau a pancreasului la administrarea de glucoză în exces, ca şi evaluarea reactivității alergice la diverşi alergeni.

Cu toate că există clasificări ale indivizilor în tipuri constituționale după criterii anatomice, antropologice, trăsături neuropsihice, predominanța unei anumite constelații endocrine sau vegetative, marea variabilitate genetică şi dinamismul factorilor ecologici, precum şi rolul lor în modificare tipului constituțional au condus la concluzia că fiecare subiect trebuie să fie considerat ca o individualitate constituțională, cu o reactivitate proprie, particulară.

În instalarea diferitelor tipuri de boală trebuie să luăm în considerare reactivitatea organismului, terenul şi totalitatea condițiilor de mediu înconjurător care îşi pot exercita influența asupra individului.

PATOGENIA GENERALĂ A BOLILOR

Patogenia bolilor este ştiința care se ocupă cu studiul mecanismelor de producere, de evoluție şi de terminare a procesului morbid. Studiul patogeniei a evidențiat faptul că reacțiile de răspuns ale organismului depind de particularitățile reactive ale acestuia, condiționate genetic, dar exprimate în funcție de terenul şi constituția individului.

Întrucât organismul reacționează întotdeauna complex, ca un întreg, încercările de schematizare ale mecanismelor patogenetice au prezentat întotdeauna deficiențe. Ținând cont de acest amendament, s-ar putea lua în considerare următoarele mecanisme patogenetice principale, care se interpătrund şi se intercondiționează în grade variabile:

- mecanismul nervos,
- mecanismul informațional,
- mecanismul patochimic,
- mecanismul energetic.

Întrucât nu există o concepție patogenetică generală unitară care să poată fi aplicată la toate bolile, s-au elaborat mai multe teorii care să explice trecerea de la starea de sănătate la starea de boală.

SINDROMUL GENERAL DE ADAPTARE

Sub acțiunea factorilor din mediu, informația genetică şi fenotipică a sistemelor biologice tinde să sufere modificări. Pentru a preveni aceste modificări şi pentru a avea asigurată fidelitatea informației, organismul recurge la o serie de mecanisme adaptative.

Bazându-se pe studii experimentale, H. Selye consideră că bolile cele mai comune ale omului sunt boli ale acestor mecanisme de adaptare, apărute ca urmare a acțiunii unui factor de stres. Sub acțiunea acestuia, în sistemul biologic au loc două tipuri de reacții:

a) specifice, adecvate tipului celular solicitat (hipertrofie musculară la efort fizic prelungit, hiperkeratoză la acțiunea unui factor mecanic care acționează la nivelul unei zone tegumentare etc);

b) nespecifice, de creştere a rezistenței sistemului la nociceptivitatea agentului stresant. Totalitatea acestui ultim tip de reacții constituie sindromul general de adaptare (SGA).

SGA este răspunsul generalizat, adaptativ, nespecific al organismului la solicitări interne sau externe. Această reacție de adaptare poate fi inițiată de factori bioecologici, psihici şi sociali.

- *Stresul bioecologic* poate fi produs de zgomote, căldură, trepidații, radiații, traumatisme, efort fizic, etc.
- *Stresul psihic* poate fi produs de orice factor care reprezintă o amenințare, determină un conflict, o suprasolicitare sau o stare afectivă deosebită. Aceste solicitări psihice sunt generate de situații familiale, profesionale, dar şi sociale.
- *Stresul social* este reprezentat de dificultățile la locul de muncă, condițiile nesatisfăcătoare de viață, problemele în cadrul relațiilor interumane şi sociale, izolarea, dezrădăcinarea, etc.

Cu excepția unor situații extreme, care amenință viața sau determină schimbări bruşte şi neaşteptate de mediu, un stimul devine stresant dacă, în urma interacțiunii lui cu organismul i se dă o valoare psihologică stresantă. Este important de remarcat faptul că nu numai factorii neplăcuți, ci şi factorii plăcuți pot determina stres. De aceea se vorbeşte despre ***distres*** şi ***eustres***. Spre deosebire de distres, produs de nişte factori negativi, eustresul este produs de nişte factori aparent pozitivi (jocul, vacanța, căsătoria).

Sindromul general de adaptare provocat de stres evoluează în trei etape:

a) reacția de alarmă, acută (cu stadiul de şoc şi de contraşoc);

b) reacția de adaptare durabilă, numită şi faza de rezistență sau de apărare (compensare) şi

c) faza de epuizare (de decompensare), în cursul căreia mecanismele cedează şi apar tulburări manifestate ca simptome de boală.

Faza acută solicită axul adrenergic, iar cea de adaptare pe de o parte axul hipofiză anterioară-ACTH-glucocorticoizi, iar pe de altă parte, secreția de STH şi

de mineralocorticoizi. Totodată, scade secreția unor hormoni, de genul celui tireotrop, celor tiroidieni sau celor gonadotropi. Sindromul de adaptare este condiționat de echilibrul între aceste două tipuri de secreție.

Reacția de alarmă

Această etapă cuprinde 2 faze: de şoc şi de contraşoc.

Faza de şoc apare rapid, după ce organismul a fost supus solicitării. Se caracterizează prin hipotermie, hipotensiune arterială, hemoconcentrație, creşterea permeabilității capilare, scăderea rezistenței generale a organismului şi deprimarea sistemului nervos central.

Faza de contraşoc, apare odată cu adaptarea organismului, prin mobilizarea mecanismelor sale de apărare. În această etapă, răspunsul organismului este în principal mediat de catecolamine (adrenalină şi noradrenalină), prin creşterea activității sistemului nervos simpatic. Hormonii steroizi adrenali, în special cortizolul, sunt de asemenea mobilizați, ca urmare a creşterii nivelelor de ACTH.

Reacția de adaptare durabilă (faza de rezistență) este dominată de hormonii corticosteroizi, care determină creşterea capacității de apărare peste valorile medii. Pe lângă modificările funcționale, în această etapă pot apărea şi modificări morfologice, cum ar fi hipertrofia suprarenalelor, atrofia timusului, reducerea de volum a organelor limfatice, ulcerații gastro-duodenale şi scăderea numărului de eozinofile din sângele periferic. Sistemul imun devine deprimat prin supresia limfocitelor T.

Dacă sistemul se adaptează sau stresorul este înlăturat se produce o revenire la starea bazală de echilibru. Dacă sistemul este incapabil să se adapteze la stresor, sau stresorul rămâne neschimbat, sistemul va trece în ultima etapă a SGA, faza de epuizare.

Faza de epuizare poate fi precipitată prin suprapunerea unui al doilea factor stresant. Dacă faza de rezistență se prelungeşte, multe dintre sistemele adaptative ale organismului devin ineficiente, ceea ce conduce la falimentul acestora. Apărarea imună a organismului este profund deprimată, iar majoritatea organelor şi sistemelor prezintă insuficiență funcțională. Aceste modificări se finalizează prin moartea organismului.

Mecanismele adaptării la stres

Mecanismele de adaptare care intervin în SGA pot fi clasificate în: mecanisme nervoase, endocrine şi imunologice.

Mecanismele nervoase includ hipotalamusul, formațiunea reticulată şi sistemul nervos simpatic.

- Hipotalamusul şi ariile adiacente acestuia sunt considerate a fi componentele centrale ale răspunsului la stres. Ele primesc stimuli de la formațiunea reticulată a trunchiului cerebral, de la ariile limbice şi de la talamus. Intervenția stresului psihic este transmisă la hipotalamus prin conexiunile cu centrii nervoşi superiori, iar pentru stresul fizic se realizează prin conexiunile cu centrii nervoşi inferiori.
- Formațiunea reticulată este un factor major în menținerea stării de conştiență şi în alertarea centrilor superiori, odată ce este stimulată prin căile aferente.
- Sistemul nervos simpatic este calea nervoasă comună prin care se manifestă starea de alertă la nivelul sistemului nervos. Neuro-transmițătorul care acționează la nivelul organelor şi determină reacțiile fiziologice caracteristice stresului este noradrenalina. Fibrele preganglionare care fac sinapsă în medulosuprarenală vor creşte sinteza de adrenalină care este secretată în sânge.

Mecanismele endocrine. În cadrul reacției de adaptare la stres se secretă predominant hormoni catabolici, aşa cum sunt cortizolul şi catecolaminele, care sunt implicate în mobilizarea şi transportul energiei la nivelul celulelor. Stresul induce scăderea hormonilor anabolici, aşa cum sunt testosteronul şi insulina (Tabel I).

Tabel I. **Secreția hormonală în stres**

Denumirea hormonilor	
Cresc	*Scad*
Catecolamine	Insulina
ACTH	Testosteronul
Cortizol	Hormonii tiroidieni
Vasopresină	
Somatotrop	
Prolactină	
Endorfine	
Glucagon	
Renină-angiotensină	

Prin acțiunea asupra pancreasului endocrin, catecolaminele determină creşterea secreției de glucagon şi somatostatină, precum şi scăderea secreției de insulină, accentuând astfel dezechilibrul dintre hormonii anabolici şi hormonii

catabolici. Prin creşterea hormonilor catabolici şi scăderea hormonilor anabolici, organismul reuşeşte să mobilizeze şi să transporte la nivelul celulelor energia necesară adaptării la factorul stresant.

Creşterea nivelului **catecolaminelor** se manifestă prin efecte cardiovasculare, metabolice şi nervoase.

- Efectele cardiovasculare includ: creşterea presiunii arteriale (datorită tahicardiei şi vasoconstricției), redistribuirea sângelui spre muşchii scheletici şi o creştere a tendinței la coagulare a sângelui.
- Efectele metabolice sunt reprezentate de creşterea glicolizei musculare, creşterea glicemiei, lipoliză şi creşterea nivelului de acizi graşi liberi în plasmă; în consecință, va creşte producția de energie.
- Efectele nervoase sunt induse de adrenalină prin intermediul sistemului activator reticular ascendent.

Cortizolul determină creşterea glucozei plasmatice prin gluconeogeneză, creşterea catabolismului proteic şi depresia sistemului imun. În condiții de stres, cortizolul este crescut.

Hormonul de creştere (GH) prezintă o secreție crescută în stres. El creşte sinteza de proteine, stimulează lipoliza, cu eliberarea acizilor graşi liberi şi favorizează utilizarea acestora la nivelul celulei musculare în locul glucozei.

Hormonul antidiuretic (ADH) este crescut prin stimularea nucleilor hipotalamici ai neurohipofizei. La nivel cerebral are rolul de a provoca excitarea sistemului reticulat activator ascendent, asigură memorarea reacției de evitare a agentului stresor dureros şi reglarea centrală a circulației.

Beta-endorfinele prin proprietățile opiacee determină analgezia de stres, ameliorând senzația de durere din timpul unor situații stresante.

Prolactina (PRL) creşte atât sub acțiunea stresului fizic, cât şi a celui psihic. Este responsabilă de galactoreea de stres şi de perturbări în alăptare.

Gonadotropinele (LH şi FSH) în stres sunt diminuate până la abolire, ceea ce explică apariția unor tulburări gonadale atât la femeie, cât şi la bărbat. Prolactina şi opioidele endogene crescute în stres exercită un efect inhibitor asupra secreției de gonadotropine şi explică hipofuncția gonadică din timpul stresului prelungit.

Hormonul tireotrop (TSH) este scăzut în stresul psihic sever, ceea ce determină o diminuare a secreției de hormoni tiroidieni; aceasta are un efect aterogen, prin creşterea acizilor graşi liberi şi colesterolului.

Declanşarea cu anticipație a reacțiilor endocrine de stres, înainte de apariția agentului stresor, este o expresie a controlului neuroendocrin al stresului.

Mecanisme imunologice. Inițial, ca răspuns la prezența unui antigen în organism, limfocitele B şi T sunt activate. Stresul produce o creştere a sintezei de corticosteroizi care induce imunosupresia. Morfologic se observă atrofia timusului şi a organelor limfatice. Prin scăderea numărului de limfocite şi tulburarea răspunsului lor, acestea devin incapabile să recunoască şi să prelucreze antigenul.

Modificări adaptative în timpul reacției de stres

În timpul reacției de adaptare la factorul stresor apar modificări la nivelul tuturor organelor.

Adaptarea inimii:

- creşterea frecvenței cardiace şi contractilității inimii datorită efectelor catecolaminelor.

Adaptarea vaselor

- prin intermediul vasoconstricției şi vasodilatației selective, sângele este redistribuit predominant la nivelul țesuturilor muscular şi nervos, în detrimentul organelor neesențiale (ex. intestinul) care suferă o reducere a debitului sanguin.

Adaptarea respiratorie

- creşterea frecvenței respiratorii
- dilatarea bronşiilor.

Adaptarea renală

- vasoconstricția renală şi scăderea ratei de filtrare glomerulară
- creşterea eliberării de ADH
- scăderea diurezei.

Adaptarea muşchilor netezi şi scheletici

- vasoconstricție sau vasodilatație
- bronhodilatație
- creşterea forței musculare prin efectul adrenalinei.

Adaptarea suprarenalei

- creşterea secreției de adrenalină şi hormoni glucocorticoizi.

Alterări histologice

- hipertrofie în timpul producerii de cortizol
- atrofie care poate deveni aparentă atunci când răspunsul la stres intră în etapa de epuizare.

Patologia de stres

Cercetările populaționale au arătat că acțiunea factorilor stresori psihici poate duce la apariția bolilor psihosomatice (ulcer duodenal, astm bronşic, infarct de miocard, neurodermite, hipertiroidie, etc).

Deşi stresul a fost definit inițial ca o reacție nespecifică, s-a constatat că efectele stresului psihic se deosebesc de efectele stresului fizic. Stresul psihic determină, mai ales, o creştere a frecvenței cardiace şi a lipemiei (prin creşterea predominantă a adrenalinei). Stresul fizic induce o creştere a debitului cardiac şi a tensiunii arteriale (prin creşterea predominantă a noradrenalinei).

Modificările endocrino-metabolice pe care le produce stresul psihic sunt dependente şi de tipul de personalitate. Astfel, stresurile psihice repetate pot duce la persoanele cu tip comportamental A (TCA) la o activare simpatico-adrenergică mai accentuată, la tahicardie, creşterea debitului cardiac, creşterea tensiunii arteriale, hiperlipemie, hipercolesterolemie, creşterea agregării plachetare şi a coagulării sângelui. Predominanța sistemului adrenergic determină la subiecții cu TCA o predispoziție pentru bolile cardiovasculare, intensificată de consumul de alcool şi tutun.

Spre deosebire de TCA, în tipul comportamental B (TCB), în care pacientul este defensiv, calm, relaxat, liniştit, introvertit, există o predispoziție pentru bolile respiratorii şi digestive.

Factorii care determină boala în stres se clasifică în:

Factori necesari

- Acțiunea cronică a agentului stresor psiho-fiziologic
- Hiperstimulare a organului.

Factori favorizanți

- Predispoziția genetică
- Susceptibilitatea la stres
- Comportamentul nesanogen (obezitate, sedentarism, alcoolism)
- Tipul comportamental
- Numărul de stresori individuali care afectează individul simultan: un agent stresor nu poate determina rezistența organismului împotriva altor agenți stresori care acționează concomitent.

Bolile produse de stres sunt în directă relație cu activarea sistemului nervos (astm bronşic, cefalee, migrenă, sindromul colonului iritabil, ulcere şi colite, boli coronariene), sistemului endocrin şi sistemului imun (alergii, artrita reumatoidă, lupus eritematos sistemic, cancer, SIDA).

Cele mai importante afecțiuni induse de stres pot fi clasificate în:

1. Deficiențe imune induse de stres
2. Boli cardiovasculare
3. Boli digestive
4. Neoplazii

1. Deficienţe imune induse de stres

Modificările neuroendocrine din stresul psihic pot acţiona şi asupra sistemului imunitar. S-a constatat că stresurile psihice cresc frecvenţa infecţiilor respiratorii, mononucleozei, infecţiilor streptococice, tuberculozei. Influenţa sistemului nervos asupra imunităţii este explicată prin faptul că limfocitele dispun, atât de receptori pentru antigen şi pentru interleukine, cât şi de receptori pentru glucocorticoizi, catecolamine, dopamină, histamină şi endorfine, numărul acestora crescând în condiţii de stres.

2. Boli cardiovasculare

Indivizii cu TCA sunt mai predispuşi la bolile ischemice coronariene (cardiopatia ischemică şi infarctul de miocard) şi la hipertensiunea arterială. O explicaţie ar fi creşterea colesterolului plasmatic, care conduce la accelerarea procesului de arterioscleroză.

3. Boli digestive

La persoanele supuse unor stresuri majore s-a observat apariţia ulcerelor gastro-duodenale. Mecanismele care explică asocierea stres-ulcer peptic sunt, pe de o parte, scăderea rezistenţei mucoasei (prin vasoconstricţia indusă de catecolamine şi scăderea secreţiei de mucus sub acţiunea cortizonului) şi, pe de altă parte, creşterea agresiunii clorhidropeptice (mai ales sub influenţa cortizolului).

4. Neoplazii

Mai multe studii au dovedit o strânsă corelaţie între susceptibilitatea la cancer şi anumite caracteristici psihologice. Astfel, o marcată tendinţă de interiorizare a sentimentelor, stările de frică, furie pot fi responsabile de apariţia mai frecventă a neoplaziilor. Se pare că persoanele care nu îşi exprimă sentimentele negative şi care sunt supuse unor stări permanente de stres sunt predispuse la cancer de sân.

CONCEPŢIA PSIHOSOMATICĂ

Înţelegerea concepţiei psihosomatice privind boala prin factorul psihologic, presupune elucidarea următoarelor concepte:

- rolul factorului psihic, ca agent patogen pentru boala somatică
- mecanismul transpunerii tulburărilor psihice în simptome somatice
- precizarea rolului personalităţii în aceste determinări
- cercetarea reactivităţii organelor la acţiunea factorilor psihologici

Patologia psihosomatică trebuie privită ca ansamblul anomaliilor de funcţionalitate din organism, care rezultă din interacţiunea individ-mediu, din conflictul de inadaptare care afectează această interacţiune. Această patologie se exprimă într-o manieră importantă şi variată în organism, ceea ce pledează pentru ipoteza unei unităţi funcţionale psihic-corp.

Pentru a induce boli psihosomatice, factorul psihologic (emoțional, de exemplu) trebuie să fie acut şi prelungit ca acțiune sau repetabil. Repetându-se, tulburările funcționale induse cu fiecare acțiune pot antrena leziuni tisulare, care pot fi chiar ireversibile. Exemplul tipic este stresul, care prin ansamblul modificărilor interioare, rezultate din contradicțiile sau agresiunile mediului extern, poate declanşa creşterea presiunii arteriale.

Factorii psihologici pot contribui la apariția şi evoluția diverselor boli somatice de tip: tulburări de comportament cu expresie somatică; tulburări funcționale viscerale; maladii organice diverse (Tabel II).

Tabel II. **Principalele boli având componentă psihosomatică**

- Hipertensiunea arterială, cardiopatia ischemică
- Astmul bronşic
- Rectocolita ulcero-hemoragică
- Ulcerul gastro-duodenal
- Boli dermatologice: eczema, psoriazisul
- Boli reumatologice: poliartrită cronică evolutivă, sclerodermia
- Nevroza cu diversele ei forme: anxioasă, depresivă

Fenomenele care participă la desfăşurarea bolilor psihosomatice sunt complexe, implicând în final răspunsuri efectorii variate: motorii, vasomotorii, viscerale, de anxietate sau depresie.

CONCEPȚIA INFORMAȚIONALĂ

Concepția informațională în patologie stipulează ideea conform căreia starea de sănătate presupune păstrarea unei anumite ordini într-un mediu mai puțin organizat. Pentru aceasta, organismul dispune de mecanisme de reglare funcțională după două principii:

- principiul reglării prin programare (reglare genetică)
- principiul reglării prin feed-back.

Mecanismele de reglare au nevoie de substanțe, energie şi informație. Eficacitatea mecanismelor de reglare are la bază informația. Aceasta poate proveni din mediul extern, prin intermediul exteroreceptorilor, sau din mediul intern, prin intermediul interoreceptorilor.

Informațiile sunt apoi transformate în stimuli nervoşi şi transmise prin căile aferente la cortex. Prin prelucrarea acestor semnale, organismul desfăşoară o reglare nervoasă imediată (promptă) şi o reglare umorală mai lentă şi mai persistentă.

Orice tulburare a recepționării, transformării, transmiterii sau conservării informațiilor are repercusiuni asupra modului de desfăşurare a proceselor metabolice.

Patologia informațională poate reprezenta mecanismul principal al unor boli, la care se poate ajunge printr-o tulburare cantitativă şi/sau calitativă a aportului, a procesului de transmitere şi se prelucrare a informației (de exemplu, sindromul de suprasolicitare).

ALTE TEORII GENERALE DESPRE BOALĂ

SINDROMUL DE IRITAȚIE VEGETATIVĂ (REILLY)

Reilly a arătat efectul iritativ produs prin agenți infecțioşi, toxici sau traumatici aplicați pe filetele sau pe ganglionii vegetativi în producerea leziunilor distrofice la distanță (renale, hepatice, digestive).

Modificările simpato-adrenale şi parasimpatice realizează variații la nivelul microcirculației, ceea ce determină scăderi sau creşteri ale debitului sanguin şi ale permeabilității vasculare. În consecință se produc tulburări metabolice însoțite de edem, hemoragii, ulcerații, infarcte, necrozare (chiar moarte, în cazul animalelor de experiență).

Acest sindrom poate explica unele tulburări din clinica umană, cum sunt cele din boala traumatică şi postoperatorie, din cursul iritațiilor dento-parodontale, sindromul neurotoxic al sugarului, sindromul malign din bolile infecțioase etc.

TEORIA AGRESOLOGICĂ A BOLILOR

Laborit consideră că trebuie să deosebim *sindromul lezional*, manifestat prin alterări locale şi sistemice, de *sindromul reacțional*, manifestat prin reacții de apărare, compensare locale şi generale.

Sindromul care urmează unei agresiuni este caracterizat printr-un dezechilibru postagresiv şi prin eforturile organismului de reechilibrare. În ansamblu, se produce o reacție oscilantă postagresivă (ROPA), numită de către Teodorescu-Exarcu şi reacție sistemică postagresivă (RSPA), în care se pot distinge o reacție neurovegetativă şi una neuroendocrină, manifestate inițial din punct de vedere metabolic printr-o fază catabolică, urmată de o fază anabolică.

Capitolul 3.

RĂSPUNSUL ORGANISMULUI LA AGRESIUNE - REACŢIA INFLAMATORIE

NOŢIUNI INTRODUCTIVE

Inflamaţia reprezintă răspunsul direct al ţesuturilor vii la stimuli lezionali externi sau interni. Inflamaţia interesează, în special, ţesuturile vascularizate şi ţesutul conjunctiv, unde apar o serie de modificări vasculare, umorale şi celulare. Inflamaţia reprezintă de fapt o reacţie de apărare nespecifica a organismului.

Reacţiile inflamatorii sunt caracterizate prin modificări locale vasculare şi celulare, mediate de factori chimici. Scopul inflamaţiei este inactivarea, distrugerea şi izolarea agentului patogen, îndepărtarea toxinelor şi refacerea zonelor lezate.

Clinic, la nivel *sistemic* sau *general*, o afecţiune inflamatorie se manifestă prin simptome clinice nespecifice, cum ar fi:

- febră, astenie, inapetenţă (scăderea poftei de mâncare),
- alterarea stării generale,
- tahicardie (creşterea frecvenţei cardiace peste 95 bătăi/minut) şi tahipnee (creşterea frecvenţei respiratorii peste 18 resp./minut).

Semnele clinice *locale*, prezente în focarul inflamator, numite şi semne cardinale, sunt: rubor (roşeaţă), tumor (tumefiere), calor (căldură), dolor (durere) şi functio laesa (impotenţă funcţională).

ETIOLOGIE

Inflamaţia poate fi determinată de:

- Microorganisme (bacterii, virusuri, fungi, paraziţi)
- Traumatisme fizice
- Leziuni termice
- Radiaţii
- Necroze
- Reacţii imune.

CLASIFICAREA INFLAMAȚIEI

Inflamația poate fi clasificată în:

1. **Acută**: proces de scurtă durată, apărut ca răspuns la o singură agresiune. Se caracterizează prin apariția exudatului şi migrarea neutrofilelor şi monocitelor.
2. **Cronică**: proces prelungit, ca răspuns la o agresiune continuă sau repetată. Se asociază cu prezența limfocitelor şi macrofagelor, cu proliferarea vaselor sanguine şi a țesutului conjunctiv în focarul inflamator.
3. **Granulomatoasă**: formă specifică a inflamației cronice care se dezvoltă ca răspuns la anumiți agenți, cum ar fi micobacteriile şi fungii.

INFLAMAȚIA ACUTĂ

Inflamația acută este răspunsul imediat şi precoce (câteva minute, ore, zile) la un agent agresor. Se caracterizează prin exudarea de lichid şi proteine plasmatice, precum şi prin migrarea leucocitelor, în special neutrofile, în țesuturi.

Modificările majore din inflamația acută sunt:

- vasculare
- celulare
- metabolice

I. MODIFICĂRI VASCULARE

Fenomenele vasculare joacă un rol principal, deoarece cele două componente majore de luptă împotriva microbilor, anticorpii şi leucocitele sunt transportate de fluxul sanguin.

Există 3 tipuri de modificări vasculare asociate cu inflamația acută:

- modificarea fluxului sangvin
- modificarea calibrului vascular
- modificarea permeabilității vasculare

Modificările fluxului sangvin şi ale calibrului vascular

Aceste modificări debutează precoce şi se produc rapid în următoarea ordine:

- Inițial, există o **vasoconstricție** de scurtă durată (câteva secunde) la nivelul arteriolelor, produsă printr-un reflex de axon, urmată de **vasodilatație**, ceea ce va deschide noi capilare şi va **accelera fluxul sangvin local**. Clinic, aceste modificări vor cauza căldura (*calor*) şi

roşeaţa (*rubor*) locală. Durata acestor fenomene depinde de cât de mult persistă stimulul patogen.

- In acelaşi timp, creşte permeabilitatea peretelui vascular, are loc exudarea lichidelor din spaţiul vascular în spaţiul interstiţial, iar sângele, în special globulele roşii, se vor concentra şi vor determina **creşterea vâscozităţii sangvine**, cu producerea **stazei** (altă explicaţie a înroşirii ariei inflamate). Staza va favoriza modificările celulare ulterioare.

Modificările permeabilităţii vasculare

Are loc o *creştere a permeabilităţii vasculare*. Mecanismele prin care se poate explica creşterea permeabilităţii vasculare sunt:

- La nivelul venulelor, se produc rapid joncţiuni endoteliale (endothelial gaps), datorită acţiunii mediatorilor chimici (ex: histamina, bradikinina, leucotriene, substanţa P etc.). Aceste modificări sunt obişnuit reversibile şi de durată scurtă (15-30 minute), cunoscute ca *răspuns imediat tranzitoriu*. Mecanismul constă în contracţia celulelor endoteliale şi formarea de canale transcitoplasmatice intracelulare (*transcitoză*). Numai venulele sunt implicate în acest proces, datorită unei densităţi mai mari de receptori pentru mediatori la acest nivel.
- Citokinele, hipoxia şi injuriile celulare severe induc un *răspuns întârziat şi de lungă durată* (4-6 ore) la nivelul celulelor endoteliale, stimulând reorganizarea citoscheletului şi **retracţia** acestor celule.

Creşterea permeabilităţii vasculare conduce la ieşirea în spaţiul interstiţial sau în cavităţi seroase a unui fluid bogat în proteine. Pierderea de proteine determină scăderea presiunii osmotice intravasculare şi creşterea presiunii osmotice extravasculare. Acestea, împreună cu creşterea presiunii hidrostatice, datorate vasodilataţiei, induc o acumulare lichidiană accentuată în spaţiul extravascular, numită **edem**. Clinic, aceste modificări vor determina tumefierea sau umflarea zonei (*tumor*), ca şi limitarea funcţionalităţii (*functio laesa*).

Lichidul de edem poate fi:

- ***Transudat*** – fluid extravascular cu conţinut scăzut în proteine, fiind rezultatul unui dezechilibru dintre presiunea hidrostatică şi coloid-osmotică intravasculară;
- ***Exudat*** - fluid extravascular cu conţinut crescut în proteine, detritusuri celulare şi celule sangvine, fiind rezultatul alterării (creşterii) permeabilităţii vaselor mici din focarul inflamator.

Formarea edemului poate fi benefică uneori:

- Diluează concentraţia agentului patogen

- Favorizează distrugerea microorganismelor de către anticorpi şi fracțiile complementului
- Formarea barierei de fibrină asigură limitarea extinderii focarului inflamator.

Edemul însă nu are întotdeauna rol protector, putând exercita şi efecte dăunătoare:

- Obstrucție (ex. edemul laringian obstruează căile aeriene superioare)
- Compresie (ex. edemul cerebral creşte presiunea intracraniană)
- Tulburări funcționale (ex. scăderea difuziunii oxigenului prin membrana alveolo-capilară în pneumonie).

II. MODIFICĂRI CELULARE

Răspunsul inflamator celular constă în favorizarea migrației leucocitelor la locul inflamației. La acest nivel, leucocitele au rolul de a distruge agentul patogen, țesuturile necrotice şi antigenele, favorizând vindecarea.

Leucocitele ajung în focarul inflamator, urmând o serie de etape:

1. Marginația, rostogolirea şi aderarea la peretele vascular;
2. Diapedeza, proces prin care străbat endoteliul;
3. Migrația în țesutul interstițial spre stimulul chemotactic (chemotaxia);
4. Fagocitoza;
5. Eliberarea produşilor leucocitari.

1. Marginația, rostogolirea şi aderarea

În etapa de stază, circulația sângelui încetineşte, leucocitele se distribuie spre periferia fluxului sanguin, de-a lungul suprafeței endoteliului (marginație). Ulterior, ele aderă de endoteliu şi îl tapetează (pavimentare).

Aderarea leucocitelor la endoteliu se realizează prin legarea moleculelor de adeziune complementare de pe leucocite şi celulele endoteliale. Expresia şi afinitatea moleculelor de adeziune este modulată de mediatorii chimici ai inflamației.

Cei mai importanți receptori de adeziune implicați în inflamație sunt:

- Selectinele - de tip E (sintetizate de endoteliu), P (sintetizate de endoteliu şi plachete) şi L (sintetizate de leucocite).
- Imunoglobulinele - produse de celulele endoteliale activate, cele mai importante fiind: ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) şi VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1).

- Integrinele - sintetizate de leucocite şi permit cuplarea cu imunoglobulinele endoteliale.

Mecanismele prin care se realizează aderarea sunt:

- Redistribuirea moleculelor de adeziune la suprafața celulelor endoteliale;
- Inducerea şi exprimarea la suprafața endoteliului a moleculelor de adeziune;
- Creşterea afinității de legare.

2. Diapedeza

Leucodiapedeza leucocitară se produce predominant în *venule*. Leucocitele emit pseudopode şi trec de-a lungul joncțiunilor endoteliale, fără să se acompanieze de trecere de plasmă (Fig. 2). După traversarea joncțiunilor endoteliale, leucocitele sunt întârziate tranzitoriu de către membrana bazală, pe care o străbat mai apoi, probabil prin producerea de colagenaze.

În inflamația acută, neutrofilele predomină în infiltratul inflamator în primele 6-24 ore, iar apoi sunt înlocuite de monocite, în 24-48 ore. Această succesiune este explicată prin activarea diferitelor perechi de molecule de adeziune şi prin diferiții mediatori chimici, în funcție de fazele inflamației. În plus, neutrofilele au o viață scurtă, şi dispar după 24 - 48 ore, pe când monocitele trăiesc mai mult.

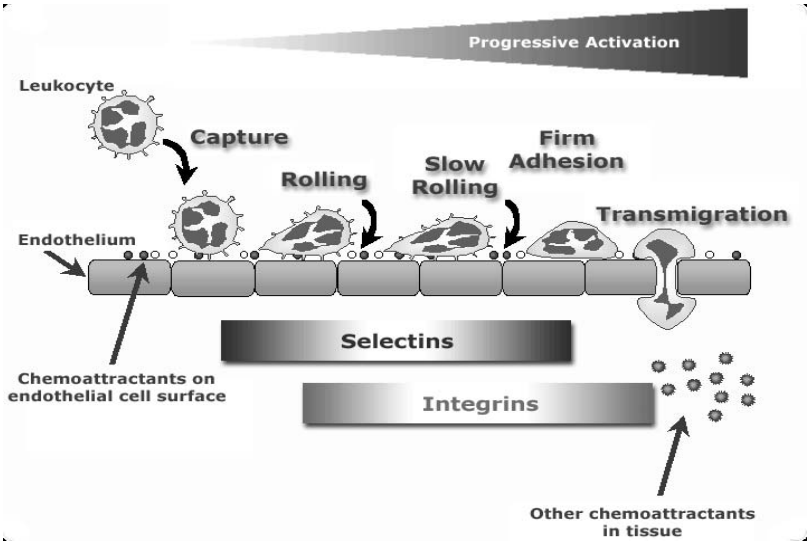


Fig. 2. **Modificări celulare în reacția inflamatorie acută**
(available at bme.virginia.edu/ley/main.html)

3. Migrația spre stimulul chemotactic

Leucocitele migreaza prin tesutul interstitial spre locul injuriei, proces numit chemotaxie – dirijat printr-un gradient chimic exercitat de substante chemotaxice.

Chemotaxinele sunt substanțe endogene şi exogene care realizează direcționarea leucocitelor spre locul inflamației. Agenții chemotactici pot fi endogeni sau exogeni.

Agenții chemotactici endogeni sunt:

- Derivați plasmatici: componentele sistemului complement (C_{5a}, C_{567}), sistemul kininic (kalicreina);
- Derivați celulari: leucotrienele (B4), citokine (IL-8));
- Produşi de distrugere tisulară: fragmente rezultate prin digestia parțială a colagenului, elastinei.

Agenții chemotactici exogeni sunt factori bacterieni: produse bacteriene (peptide, lipide).

Agenții chemotactici se cuplează cu receptorii specifici de pe suprafața leucocitelor, scopul final fiind creşterea calciului intracelular. Această creştere este determinată de activarea fosfolipazei C, cu formarea inozitol-trifosfatului (IP3) şi a diacilglicerolului (DAG) şi constituie factorul declanşator al deplasării leucocitare.

Locomoția este urmarea contracției structurilor contractile ale citoscheletului. Leucocitele se deplasează prin emiterea de pseudopode care se ancorează în matricea extracelulară şi trag apoi restul celulei. Direcția deplasării este dictată de densitatea receptorilor pentru chemoatractant de pe o anumită parte a celulei.

In plus, aceşti agenți chemotactici pot activa şi ale răspunsuri leucocitare:

- producția de metaboliți ai acidului arahidonic
- degranularea şi secreția de enzime lizozomale
- activarea arderilor oxidative
- modularea moleculelor de adeziune leucocitara

4. Fagocitoza – recunoaşterea, ingestia şi distrugerea agentului patogen.

Cuprinde trei faze:

a. recunoaşterea şi ataşarea de particula care urmează să fie ingerată;
b. ingerarea, cu formarea vacuolei fagocitare;
c. degradarea materialului ingerat

a. Recunoaşterea şi ataşarea

Fagocitoza se realizează prin mecanisme *opsonice* (acoperirea microorganismelor cu factori naturali pentru a fi recunoscute mai uşor; opsonine: fragmentul Fc al imunoglobulinei G, C_{3b}) sau prin mecanisme *non-opsonice* (leucocitele pot recunoaşte lipopolizaharide bacteriene).

b. Ingerarea

Leucocitele emit pseudopode care înconjoară complet particula de fagocitat, realizând un fagozom creat din membrana celulară. Fagozomul fuzionează cu granulele lizozomale, formând fagolizozomul.

c. Degradarea

Distrugerea bacteriilor se realizează prin 2 mecanisme:

- *mecanisme dependente de oxigen*
  - generarea metaboliților oxigenului este datorată unei oxidaze (NADPH oxidază) care oxidează NADPH şi rezultă ionul superoxid ($O_2^{\bullet -}$). Ionul superoxid este convertit în apă oxigenată (H_2O_2). Apa oxigenată reacționează cu mieloperoxidaza, formând un complex puternic oxidativ.
  - acest complex reacționează cu un cofactor, cum ar fi ioni de halogen (Cl) sau tiocianați, pentru a forma un agent antimicrobian puternic.
- *mecanisme independente de oxigen*
  - mediul acid de la nivelul fagolizozomului rezultat prin formarea de acid lactic;
  - lactoferina, proteină prezentă în granulațiile specifice ale neutrofilelor, sechestrează fierul liber, prevenind utilizarea acestuia pentru creşterea microorganismelor ingerate;
  - proteina bactericidă BPI (bacterial permeability-increasing protein) este foarte toxică pentru bacteriile gram negative. Defensinele sunt citotoxice pentru un spectru larg de bacterii, fungi şi unele virusuri, toxicitatea datorându-se permebilizării membranei celulei țintă;
  - proteaze (elastaze, catepsina G) – hidrolizează proteinele din peretele celular al bacteriilor, putând degrada şi țesuturi proprii (elastina din peretele vascular, colagen, ligamente, cartilagii).

5. Eliberarea produşilor leucocitari

Modificările membranare care se produc la nivelul neutrofilelor şi monocitelor în timpul chemotaxiei şi fagocitozei determină eliberarea unor produşi nu numai în fagolizozom, dar şi în spațiul extracelular. Cele mai importante substanțe eliberate sunt enzime lizozomale, metaboliți activi derivați din oxigen, produşi ai metabolismului acidului arahidonic (prostaglandine şi leucotriene).

Aceşti produşi amplifică leziunile agentului agresor. Astfel, persistența unui infiltrat leucocitar poate fi nocivă şi stă la baza unor afecțiuni cum ar fi artrita reumatoidă sau unele boli pulmonare.

III. MODIFICĂRI METABOLICE

Metabolismul proteic

La nivelul focarului inflamator, se intensifică catabolismul proteinelor, producându-se în exces polipeptide, globuline, glicoproteine, lipoproteine şi aminoacizi.

În plan sistemic, apar modificări ale proteinelor plasmatice, proteinele care se modifică în cursul inflamației numindu-se "proteine de fază acută" (acute phase proteins – APP).

APP pot fi:

- **pozitive (cele care cresc în inflamații)**, cum ar fi:
  - fibrinogenul
  - proteina C reactivă (CRP)
  - haptoglobina
  - α1 glicoproteina acidă
  - α1 antitripsina
  - ceruloplasmina
- **negative (cele care scad în inflamații)**, cum ar fi:
  - albumina
  - prealbumina
  - transferina

Sinteza APP:

Macrofagele activate de agentul inflamator secretă mediatori ai reacției inflamatorii – citokine: interleukina 1 (IL-1), factorul de necroză tumorală (TNFα) şi interleukina 6 (IL-6). Aceste citokine sunt responsabile de răspunsul sistemic al reacției inflamatorii: febra, leucocitoza, sinteza hepatică a proteinelor de fază acută.

Funcțiile APP:

- Antiproteazică - inactivarea enzimelor de origine leucocitară, care pot degrada şi țesuturile proprii: α1 antitripsina şi α1 antichimotripsina;
- Recunoaşterea agentului patogen şi a constituenților de liză a celulelor: proteina C reactivă (CRP) - opsonină pentru bacterii, membrane celulare lizate;
- Refacerea celulară: fibrinogen - matricea de fibrină serveşte pentru limitarea focarului inflamator şi ca suport de ancorare; α1 glicoproteina acidă - favorizează creşterea fibroblaştilor;
- Neutralizarea moleculelor toxice: pentru radicalii liberi de oxigen (ceruloplasmina) şi pentru Hb (haptoglobina).

Metabolismul lipidic

Creşte catabolismul lipidelor cu acumularea fosfolipidelor, colesterolului şi trigliceridelor.

Metabolismul glucidic

Se desfăşoară predominant în anaerobioză, ceea ce determină acumularea de acid piruvic şi acid lactic, cu producerea *acidozei* în focarul inflamator. Acidoza locală este un stimul al durerii (*dolor*) la nivelul zonei inflamate.

Echilibrul acido-bazic

Degradarea glucozei în condiții de anaerobioză duce la acumulare de acid lactic şi scăderea pH în focarul inflamator.

Efectele acidozei:

-menține vasodilatația,

-creşte permeabilitatea vasculară,

-chemotactism pentru neutrofile,

-excită terminațiile nervoase libere, determinând *durerea* locală de la nivelul focarului inflamator.

MEDIATORII CHIMICI AI INFLAMAȚIEI

Pot proveni din plasmă sau din celule (tabel III)

I. Mediatori derivați din plasmă (proteaze plasmatice)

1. Sistemul complement
2. Sistemul kininic
3. Sistemul coagulant-fibrinolitic

II. Mediatori derivați din celule

a.Preformați:

1. Amine vasoactive: histamină, serotonină
2. Enzime lizozomale

b.Sintetizați *de novo:*

1. Mediatorii lipidici
   - Metaboliții acidului arahidonic
   - Factorul activator plachetar (PAF)
2. Citokine
3. Oxidul nitric (NO)
4. Radicalii liberi de oxigen

Tabe III. **Mediatorii chimici ai inflamației**

Clasa de mediatori	**Mediatori**	**Origine**
Mediatori plasmatici (proteaze plasmatice)	Sistemul complement	
	Sistemul kininic	
	Sistemul coagulării	
	Sistemul fibrinolitic	
Mediatori preformați şi stocați în granulele secretorii	Histamina	Mastocite, bazofile, plachete
	Serotonina	Plachete
	Enzimele lizozomale	Neutrofile, macrofage
Mediatori sintetizați de novo	Prostaglandine	Toate leucocitele, plachetele, celulele endoteliale
	Leucotriene	Toate leucocitele
	Factorii activatori plachetari	Toate leucocitele, celulele endoteliale
	Radicali liberi de oxigen	Toate leucocitele
	Oxidul nitric (NO)	Macrofage
	Citokine	Limfocite, macrofage, celule endoteliale

Odată formați, activați şi eliberați din celule, mulți dintre aceşti mediatori au o durată de viață scurtă (deteriorați, inactivați, inhibați sau îndepărtați prin mecanisme scavenger). Cei mai mulți din mediatori au şi capacitatea de a induce efecte dăunătoare.

I. MEDIATORI DERIVAȚI DIN PLASMĂ (PROTEAZE PLASMATICE)

A. Sistemul complement
B. Sistemul kininic
C. Sistemul coagulant- fibrinolitic

A. Sistemul complement

Componentele sistemului complement sunt numerotate de la C_1 la C_9. Activarea sistemului complement se realizează prin complexele antigen - anticorp (tip Ig G sau Ig M) - calea clasică sau prin activarea componentei C_3 de către endotoxine - calea alternativă.

Atunci când sunt activate, componentele sistemului complement exercită următoarele efecte asupra procesului inflamator acut:

- C_{3b} acționează ca **opsonină,** constituind particule care acoperă microorganismele şi funcționează ca molecule de adeziune pentru neutrofile şi macrofage, favorizând astfel fagocitoza;
- Liza membranei celulare bacteriene prin **complexul de atac membranar**;
- **Anafilatoxine** (C_{5a}, C_{3a}, C_{4a}) – direct sau indirect, stimulează răspunsul vascular în inflamație, determinând creşterea permeabilității vasculare sau inducând vasodilatație prin eliberarea de histamină.
- C_{5a} are **proprietăți chemotactice** şi creşte adeziunea leucocitară.

Deficiențele factorilor sau funcțiilor complementului – sunt asociate cu creşterea incidenței infecțiilor sau bolilor autoimune:

- Deficiențele C3 cauzează infecții severe, care pun în pericol viața pacientului (Neisseria meningitidis, Streptoccocus pneumoniae), deoarece fragmentul C5a chemotactic nu este generat, iar deficiența C3b alterează opsonizarea.
- Deficiențele C5 cauzează creşterea susceptibilității la infecții bacteriene datorită unei alterări a chemotaxiei.
- Deficiențele C6, C7 şi C8 afectează liza mediată de complement şi cresc susceptibilitatea la infecții meningococice şi gonococice.

B. Sistemul kininic

Sistemul kininic generează peptide vasoactive din kininogene plasmatice prin intervenția unor proteaze specifice – kalikreine. Kalikreina plasmatică este de asemenea chemotactică pentru neutrofile şi poate converti direct C5 în C5a.

Cel mai important factor al sistemului kininic este bradikinina, care are următoarele acțiuni:

- *creşte permeabilitatea vasculară*

- *vasodilatație arteriolară*
- *vasoconstricție venulară*
- *durere (dolor).*

Acțiunea bradikininei este de scurtă durată, fiind repede inactivată de o enzimă, numită kinază.

C. Sistemul coagulant - fibrinolitic

Cascada coagulării începe odată cu activarea factorului de coagulare XII Hageman, care inițiază 4 sisteme plasmatice diferite:

- mecanismul intrinsec al coagulării, prin activarea factorului XI;
- fibrinoliza, prin activarea plasminogenului;
- generarea kininei, prin activarea prekalikreinei;
- sistemul complement

Enzimele activate acționează prin mecanism de feed-back pozitiv asupra factorului Hageman.

Sistemul coagulării şi reacția inflamatorie sunt legate datorită unor componente specifice ale căii activate a coagulării:

- factorul Xa creşte permeabilitatea vasculară şi leucodiapedeza;
- trombina are, de asemenea, proprietăți inflamatorii: aderarea leucocitară şi proliferarea fibroblaştilor;
- fibrinopeptidele rezultate după degradarea fibrinogenului cresc permeabilitatea vasculară şi au activitate chemotactică pentru leucocite.

Sistemul fibrinolitic

Factorul Hageman activează şi fibrinoliza prin activarea plasminogenului la plasmină pe calea sistemului kininic. Plasmina este enzima care inițiază fibrinoliza, degradând fibrina în produşi de degradare a fibrinei (PDF). În acelaşi timp, plasmina joacă un rol important în generarea şi menținerea inflamației:

- activează mai departe factorul Hageman, prin feed-back pozitiv;
- degradează factorul Hageman în particule care activează prekalikreina (buclă de amplificare a sistemului de generare a kininei);
- PDF sunt chemotactici pentru neutrofile şi cresc permeabilitatea vasculară;
- activează componenta C1 a complementului, pentru inițierea căii clasice de activare a complementului.

II. MEDIATORI DERIVAȚI DIN CELULE

MEDIATORI CELULARI PREFORMAȚI

Mediatorii preformați sunt depozitați în granulele secretorii şi secretați după activarea celulei. Aceştia includ aminele vasoactive (histamina şi serotonina) şi enzimele lizozomale.

Amine vasoactive

Histamina este prezentă în granulațiile mastocitelor, bazofilelor şi în plachete. Pe lângă histamină, aceste granulații conțin heparină, serotonină şi o varietate de enzime.

Degranularea mastocitelor are drept cauze: leziuni fizice (traumatisme, frig, căldură, iradiere); reacții imune (Ig E); C_{3a} sau C_{5a}; citokine (IL-l, IL-8) .

Histamina acționează la nivelul vaselor mici prin intermediul receptorilor H_1. Mecanismul eliberării histaminei depinde de creşterea GMP_c intracelular şi o inhibiție corespunzătoare a AMP_c.

Efectele histaminei:

- Vasodilatația arteriolelor;
- Creşterea permeabilității venulelor (prin endotelioconstricție la nivel venular).

Serotonina se găseşte în mastocite, plachete şi este eliberată în aceleaşi condiții ca şi histamina.

Efectele serotoninei constau în vasoconstricție venulară, ducând la creşterea presiunii în sistemul capilar.

Enzimele lizozomale

Granulocitele conțin în granulațiile specifice: lactoferină, lizozim, fosfatază alcalină, componenți ai NADPH oxidazei, iar în granulațiile azurofile conțin mieloperoxidază, defensine, proteaze neutre (elastaze, colagenaze – active la un pH neutru şi au acțiune de degradare a componentelor extracelulare), proteaze acide (activate când producția locală de acid lactic creşte şi pH-ul local scade).

Efectele enzimelor lizozomale sunt:

- Creşterea permeabilității vasculare
- Chemotaxie
- Leziuni tisulare

Enzimele lizozomale sunt inactivate de antiproteaze, cum ar fi: alfa-1 antitripsina (inhibitor al elastazei neutrofilelor), alfa-2 macroglobulina, etc. O deficiență a acestor inhibitori (ex. **deficitul de alfa-1 antitripsină**) poate induce o acțiune susținută a proteazelor leucocitare, cu distrugeri tisulare (emfizemul pulmonar).

MEDIATORI CELULARI SINTETIZAȚI DE NOVO

Aceştia sunt deseori absenți în celula în repaus, dar sunt produşi, în mod caracteristic, în timpul activării celulare. Sunt reprezentați de:

- metaboliții acidului arahidonic
- factorii de activare plachetară
- citokine
- oxidul nitric
- radicali liberi de oxigen.

Metaboliții acidului arahidonic

Când celulele sunt activate prin diferiți stimuli, lipidele lor membranare sunt rapid metabolizate pentru a genera mediatori lipidici activi, care servesc ca molecule semnal intra- sau extracelulare.

Acidul arahidonic (AA) este un acid gras provenit din surse alimentare sau din acidul linoleic (acid gras esențial), prin activarea enzimei fosfolipaza A_2 (FLA2), de către stimuli mecanici, chimici, fizici sau alți mediatori.

Metabolizarea AA se realizează pe două căi, rezultând metaboliți ai AA (eicosanoizi):

- Pe calea ciclooxigenazelor (COX1 şi COX2) rezultă prostaglandine (PG);
- Pe calea lipooxigenazei rezultă leucotriene şi lipoxine.

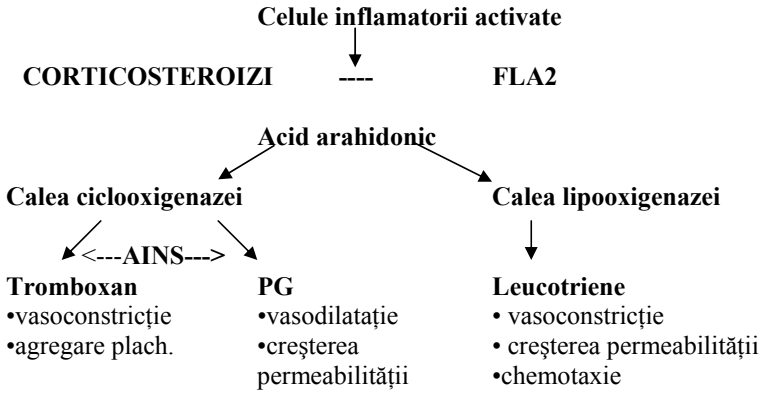
Prostaglandinele

Includ: PG E_2, PG D_2, PG $F_{2\alpha}$, PG I_2 (prostaglandine) şi tromboxanul (TxA_2).

- Pg E_2 – efect vasodilatator, de creştere a permeabilității vasculare şi hiperalgezic;
- TxA_2 – efect vasoconstrictor şi proagregant plachetar;
- PGI2 sau prostaciclina – efect vasodilatator, de inhibiție a agregării plachetare, potențează efectele chemotactice şi de creştere a permeabilității vasculare ale altor mediatori.

Aspirina şi alte antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) au efecte antiinflamatorii, întrucât inhibă ciclooxigenaza şi astfel producerea de prostaglandine (Fig. 3).

Prostaglandinele sunt implicate şi în producerea febrei şi durerii în inflamație.



---- - inhibiție
FLA2 – fosfolipaza A2

Fig. 3. **Metabolismul acidului arahidonic**

Leucotrienele

Acțiunea lipooxigenazei are loc în neutrofile, plachete sau mastocite, rezultând o varietate de compuşi, cei mai importanți fiind leucotrienele.

- leucotrienele C_4, D_4, E_4 - efect vasoconstrictor, bronhoconstrictor, de creştere a permeabilității vasculare;
- leucotriena B_4 - favorizează aderarea leucocitelor la peretele venular, efect chemotactic.

PAF (Platelet-activating factor)

PAF este un alt mediator derivat din fosfolipidele membranelor celulare, prin activarea unor fosfolipaze. PAF determină:

- vasoconstricție (!!! în concentrații foarte mici – induce vasodilatație şi creşterea permeabilității la nivelul venulelor)
- bronhoconstricție
- stimulare plachetară
- creşterea adeziunii leucocitare, chemotaxie, degranulare şi intensificarea proceselor oxidative.

Citokinele

Cele mai importante citokine implicate în inflamație sunt: IL-1, TNF-α, IL-6 şi IL-8.

Sursa acestor citokine este reprezentată de macrofage, limfocite T, celule endoteliale. Aceste celule produc citokine după stimularea prin endotoxine sau complexe imune.

IL-1, TNF-α, şi IL-6 sunt implicate în reglarea reacției febrile. Aceste citokine mediază febra prin inducerea PGE_2.

Efectele IL-1 şi TNF- α se reflectă în inducerea reacțiilor de fază acută, la mai multe nivele:

Reacții de fază acută

- Febra, somnolența, inapetența
- Eliberarea de neutrofile în circulație

Efecte endoteliale

- Creşterea aderării leucocitare
- Creşterea sintezei de PgI_2
- Creşterea activității procoagulante
- Creşterea sintezei de IL-I, IL-8,IL-6, TNF- α

IL-8 sunt secretate de macrofagele activate şi realizează chemotaxia şi activarea neutrofilelor.

Oxidul nitric (NO)

NO este sintetizat din L-arginină şi alți cofactori de către enzima nitric oxid sintaza (NOS). Există 3 tipuri de NOS: endotelială (eNOS/NOS I), neuronală (nNOS/NOS III) şi inductibilă (iNOS/NOS II). Primele 2 tipuri sunt exprimate constituțional (cNOS) în concentrații reduse, şi pot fi rapid activate printr-o creştere a calciului intracelular în prezența calmodulinei. Enzima iNOS este sintetizată de novo când se produce o injurie celulară şi citokinele sunt eliberate stimulând formarea de mari cantități de NO.

NO este un important mediator al inflamației:

- efect vasodilatator
- efect citotoxic pentru anumiți microbi - poate reacționa cu ionul superoxid pentru a forma dioxidul de azot - oxidant şi radical hidroxil foarte reactiv.
- reduce adeziunea şi agregarea plachetară

Excesul de NO datorat unei hiperproducții de iNOS determină o reducere periculoasă a recrutării leucocitare, şi poate cauza leziuni tisulare inflamatorii. De exemplu, diabetul zaharat insulino-dependent (DZID) sau de tip 1 este o afecțiune autoimună în care IL-1 induce sinteza iNOS, iar NO mediază leziunea țesutului pancreatic. Deficiența de NO poate accentua replicarea microbiană şi poate conduce la infecții severe.

Radicalii liberi de oxigen

Aceşti metaboliți pot fi eliberați extracelular de către leucocite după ce acestea au fost expuse la agenți chemotactici, complexe imune, cu inițierea fagocitozei. Producția radicalilor liberi de oxigen este dependentă de activarea

sistemului oxidativ NADPH şi generarea de superoxid. Superoxidul la rândul lui este convertit la apă oxigenată, radical hidroxil şi prin combinarea cu oxidul nitric, la derivații toxici de NO.

În concentrații reduse, radicalii liberi pot fi utili în amplificarea cascadelor reacției inflamatorii, în creşterea expresiei citokinelor şi a moleculelor de adeziune leucocitară.

Radicalii liberi, în concentrații extracelulare mari, sunt implicați în următoarele procese:

- Lezarea celulelor endoteliale, ceea ce duce la creşterea permeabilității vasculare.
- Inactivarea antiproteazelor, cum ar fi α1-antitripsina. Aceasta duce la o activitate protează lipsită de opoziție, cu creşterea distrugerii matricei extracelulare.

Serul, lichidele tisulare şi celulele țintă posedă mecanisme antioxidante care detoxifică aceşti radicali liberi de oxigen. Sistemele antioxidante includ: ceruloplasmina (proteină ce leagă cuprul), transferina (proteină care leagă fierul), enzimele superoxiddismutaza, catalaza şi glutation peroxidaza. Astfel, influența radicalilor liberi în orice inflamație depinde de echilibrul dintre producerea şi inactivarea acestor metaboliți de către celule şi țesuturi.

EVOLUȚIA INFLAMAȚIEI ACUTE

Există o serie de factori sistemici şi locali care interferă cu răspunsul inflamator. Cei mai importanți **factori sistemici** sunt:

- **Factorii nutriționali:**
  - *Proteinele*: deficitul proteic deprimă sistemul imun şi răspunsul inflamator, întârziind vindecarea leziunii inflamatorii;
  - *Vitamina C*: deficitul de vitamină C inhibă secreția fibrelor de colagen, prin insuficiența hidroxilării prolinei;
  - *Vitamina A*: favorizează proliferarea şi diferențierea epitelială, şi neutralizează efectul inhibitor al hormonilor steroizi;
- **Hormonii steroizi**: inhibă vindecarea leziunii şi formarea țesutului fibros;
- **Vârsta**: modificările funcțiilor sistemului imun şi ale sistemului vascular legate de vârstă influențează evoluția inflamației;
- **Diabetul zaharat (DZ)**: în DZ, există un deficit al apărării imune şi al perfuziei arteriale, care, alături de neuropatia diabetică, influențează negativ răspunsul inflamator.

Unii **factori locali** pot întârzia apariția şi vindecarea reacției inflamatorii:

- Prezența unor corpi străini sau a infecției
- Reducerea perfuziei şi drenajului venos.

În general, inflamația acută poate avea una dintre următoarele evoluții:

1. Rezoluție completă
2. Formare de abces
3. Fibroză
4. Inflamație cronică

Rezoluția completă

Rezoluția completă se obține atunci când leziunea este limitată, sau de scurtă durată, sau a existat o distrucție tisulară redusă. Aceasta presupune neutralizarea agentului patogen, revenirea la permeabilitatea vasculară şi perfuzia normală, stoparea infiltrării şi degradării leucocitelor, edemul, îndepărtarea agenților patogeni, leucocitelor şi detritusurilor necrotice. Fagocitele şi vasele limfatice joacă un rol important în acest proces.

Formarea de abces

Se produce în special în infecții cu microorganisme piogene.

Fibroza

Se produce:

- După distrucții tisulare importante;
- In țesuturi care nu regenerează;
- Când există o creştere a exudării fibrinei.

Consecințele fibrozei pot consta în anomalii de natură funcțională (ex. fibroza pleurală după o pleurezie, care poate limita expansiunea plămânilor, pericardita constrictivă fibroasă, fibroza peritoneală după o peritonită, care poate bloca fluxul urinar etc.)

INFLAMAȚIA CRONICĂ

Inflamația cronică reprezintă o inflamație de durată lungă (săptămâni, luni, ani), în care inflamația acută, distrucția tisulară şi încercarea de reparare se produc simultan.

Evoluția către inflamația cronică poate urma unei inflamații acute, atunci când răspunsul inflamator acut nu poate fi soluționat datorită a 3 cauze principale:

- Infecții persistente (ex. Treponema pallidum – agentul cauzator al sifilisului, care declanşează o reacție de hipersensibilizare întârziată)
- Expunere prelungită la agenți patogeni endogeni sau exogeni (ex. particule de siliciu – cauzează silicoza)
- Reacții autoimune (ex. artrita reumatoidă, lupusul eritematos sistemic)

- In inflamația cronică, în contrast cu modificările vasculare şi infiltrația neutrofilelor, specifice pentru inflamația acută, principalele modificări constau în:
- Infiltrația celulelor mononucleare
- Distrucții tisulare
- Inlocuirea țesutului lezat, angiogeneză şi fibroză.

In inflamația cronică, acumularea macrofagelor persistă la locul inflamației datorită recrutării continue a macrofagelor din circulație, proliferării locale a macrofagelor şi imobilizării locale a macrofagelor.

Macrofagele sunt activate de stimuli imunologici (interferon γ din limfocitele T) sau non-imunologici (endotoxine), eliberând produşi care mediază injuria tisulară (proteaze, metaboliții acidului arahidonic, NO, radicali liberi de oxigen) sau produc fibroză (factori de creştere).

EFECTE SISTEMICE ALE INFLAMAȚIEI

Citokinele eliberate de către macrofage la nivelul focarului inflamator nu acționează numai local, ci induc şi un răspuns sistemic, aşa-numitul răspuns sistemic de fază acută. Modificările de fază acută nu sunt specifice şi scopul acestora este de a restaura homeostazia şi de a îndepărta cauzele acestui dezechilibru.

Macrofagele tisulare sunt celulele cele mai frecvent implicate în inițierea răspunsului de fază acută prin stimularea directă şi secreția diferiților mediatori inflamatori. Cei mai importanți mediatori în inducerea răspunsului sistemic de fază acută sunt IL-1, IL-6 (interleukine) şi TNF-α (tumor necrosis factor).

Răspunsul sistemic de fază acută include:

- Modificări de comportament (anorexie, somnolență, stare de oboseală fizică)
- Febră – prin modificarea set point-ului hipotalamic al temperaturii corporale la un nivel mai înalt
- Leucocitoză cu neutrofilie şi trombocitoză – inițial cauzate de creşterea eliberării leucocitelor şi plachetelor din rezervele de depozit, ulterior cauzate de creşterea producției la nivelul măduvei hematoformatoare
- Mecanismul coagulării – activat
- Activarea complementului şi stimularea sintezei anticorpilor
- Sinteza proteinelor de fază acută (APP): pozitive – care cresc în reacția inflamatorie (vezi pag. 6), negative – care scad în cursul inflamației

- Modificări ale metabolismului lipidic: este accentuată lipoliza, determinând hipertrigliceridemie, hipercolesterolemie, creşterea LDL şi scăderea HDL
- Creşte catabolismul proteinelor musculare şi transferul aminoacizilor la ficat, cauzând pierdere în greutate
- Creşterea gluconeogenezei

Modificări hormonale: stimularea eliberării ACTH şi hormonilor glucocorticoizi, acționând ca un feed-back negativ asupra sintezei APP.

Capitolul 4.

FIZIOPATOLOGIA TERMOREGLĂRII

NOȚIUNI INTRODUCTIVE

Temperatura normală a corpului. Nu există o singură valoare a temperaturii care să poată fi considerată normală, deoarece măsurătorile la numeroşi indivizi au arătat un interval al temperaturilor normale, de la aproximativ 36ºC până la 37,2ºC. Prin măsurarea intrarectală, temperatura are valori cu aproximativ 0,6ºC mai mari decât prin măsurarea orală. Temperatura normală medie este considerată a fi 37ºC. Totuşi, în timpul efortului fizic susținut, cu generarea unor cantități excesive de căldură, temperatura intrarectală poate creşte până la 38,3ºC şi chiar 40ºC, pentru perioade scurte de timp.

Căldura este generată în mod continuu în organism ca un produs secundar de metabolism, şi este de asemenea pierdută în permanență în mediul înconjurător. Când rata producției de căldură este egală cu rata pierderii, persoana respectivă este considerată a fi în echilibru termic. Când cele 2 rate sunt inegale, căldura, şi deci şi temperatura corpului, vor creşte sau vor scădea.

Păstrarea constantă a temperaturii corpului la homeoterme este rezultatul unui sistem complex de reglare guvernat de hipotalamus, numit termoreglare. Termoreglarea realizează un permanent echilibru dintre producerea de căldură (termogeneza) şi pierderea de căldură (termoliza); astfel, stabilitatea termică se menține indiferent de temperatura mediului extern sau de activitatea fizică a subiectului.

Controlul temperaturii corporale este dependent de centrul nervos din aria preoptică a hipotalamusului, numit şi centru termostatic. Reglarea temperaturii se realizează printr-un mecanism de tip feed-back: creşterea temperaturii centrale declanşează mecanismele de pierdere de căldură (termoliza), iar scăderea temperaturii centrale declanşează mecanismele de producere şi de conservare a căldurii (termogeneza).

Nivelul de reglare al termostatului hipotalamic este situat la 37° C, nivel în jurul căruia se produc toate procesele de termoliză sau de termogeneză. Această

temperatură critică la care au loc toate reacțiile metabolice din organism se numeşte *set point*.

Termogeneza

Termogeneza este un proces predominant chimic. Producerea de căldură se realizează prin creşterea ratei metabolismului bazal al tuturor celulelor corpului şi prin intensificarea activității musculare. Conservarea căldurii este un proces dependent de piloerecție şi vasoconstricție.

Intensificarea metabolismului celular cu 7% determină creşterea temperaturii cu 0,56° C. Metabolismul este profund influențat de către sistemul endocrin, în sensul că expunerea la frig creşte activitatea sistemului nervos vegetativ simpatic. Adrenalina şi noradrenalina, ca mediatori ai sistemului vegetativ simpatic, modifică metabolismul energetic prin lipoliză şi glicogenoliză, respectiv creşterea principalelor substrate energetice, acizii graşi liberi şi glucoza. Hormonii tiroidieni, a căror secreție este crescută sub acțiunea TRH hipotalamic, au acțiune sinergică cu cei simpatici şi realizează aclimatizarea (adaptarea) la frig; acest mecanism necesită însă un timp mai lung pentru a ajunge la maximum de eficiență. Cei mai mari producători de căldură din organism sunt muşchii scheletici, ficatul, organele abdominale şi creierul.

Piloerecția este determinată de contracția muşchilor erectori ai firului de păr sub acțiunea sistemului simpatic. Aceasta dublează grosimea stratului izolator tegumentar, intensificând astfel conservarea căldurii. Catecolaminele redistribuie volumul sanguin circulant efectiv, prin vasoconstricție cutanată şi dirijarea sângelui din teritoriile superficiale (piele) spre cele profunde (viscere, muşchi), realizând în acest mod scăderea ratei circulatorii cutanate.

Termoliza

Pierderea de căldură (termoliza) este un proces predominant fizic şi se realizează prin transmiterea energiei calorice de la nivelul organelor interne la tegumente, şi de aici spre mediul extern. Viteza cu care căldura organelor profunde este transmisă la nivelul celor superficiale este dependentă de promptitudinea cu care se produce scăderea tonusului sistemului nervos simpatic şi redistribuirea volumului sanguin circulant, de această dată în favoarea celui cutanat, prin vasodilatație cutanată.

Termoliza se poate realiza prin:

- *Radiația* este transferul de căldură prin aer la mediul ambiant, atunci când temperatura mediului este mai mică decât temperatura organismului. Ea

este responsabilă de pierderea a 60% din căldura mediului intern.

- *Conducția* este transferul de căldură de la o moleculă la alta; practic, ea este responsabilă de transmiterea a aproximativ 3% din căldura organismului la alte corpuri solide sau lichide. Ea depinde de conductivitatea corpului care primeşte căldura; astfel, conductivitatea apei fiind mai mare decât a aerului, pierderea de căldură a corpului în condițiile imersiei în apă este mai mare. De aceea, riscul de hipotermie este mai mare atunci când îmbrăcămintea sau mediul este umed.

- *Convecția* este transferul de căldură favorizat de curenții de aer, care îndepărtează mereu stratul de aer cald de la suprafața pielii. De aceea, vântul poate determina pierderea a aproximativ 15% din căldura corpului şi predispune la hipotermie.

Aceste mecanisme sunt eficiente numai când temperatura organismului este mai mare decât temperatura mediului extern.

Evaporarea este cel mai important mecanism de reglare a temperaturii corpului în condiții de temperatură foarte crescută a mediului extern, care ar putea supraîncălzi organismul. Este responsabilă de pierderea a peste 22% din căldura corpului. Atunci când persoana respectivă nu transpiră, apa se evaporă insensibil, la nivelul pielii şi a plămânului (450 - 600 ml/ zi). Această perspirație insensibilă nu poate fi controlată de către mecanismele termoreglării, deoarece ea rezultă din difuzia continuă a moleculelor de apă prin piele şi membrana alveolo-capilară.

TULBURĂRILE HOMEOSTAZIEI TERMICE

Tulburările homeostaziei termice pot avea două consecințe patologice:

Hipertermia: tulburare caracterizată prin acumularea de căldură sau accentuarea mecanismelor de conservare a ei, ceea ce determină creşterea consecutivă a temperaturii organismului.

Hipotermia: tulburare caracterizată prin pierdere de căldură sau scăderea producerii de căldură, ceea ce determină scăderea consecutivă a temperaturii organismului.

FIZIOPATOLOGIA HIPERTERMIILOR

INSOLAȚIA

Insolația reprezintă un complex de simptome determinate de acțiunea combinată a căldurii şi luminii solare asupra extremității cefalice. Manifestările sunt profund influențate de reactivitatea individuală. Ele sunt determinate în

primul rând de tulburările vasomotorii ale circulației cerebrale şi secundar de hipertermia care însoțeşte sindromul:

- vasodilatația cerebrală şi creşterea permeabilității vaselor cerebrale determină edem cerebral şi hipertensiune intracraniană;
- hipertermia exagerată compromite capacitatea de termoreglare a termostatului hipotalamic, precum şi funcționarea altor centri vitali.

Tabloul clinic este inițial caracterizat prin cefalee puternică determinată de sindromul meningeal, asociată cu irascibilitate şi aritmii. În formele severe, manifestările clinice sunt dominate de simptome psihice (accidente confuzionale, delir, halucinații, amnezie), nervoase (semne de iritație meningeană prezente, convulsii epileptiforme, comă) şi cardiace (tahicardie, puls filiform).

HIPERTERMIA MALIGNĂ

Afecțiunea a fost asociată cu anesteziile generale la care s-au administrat succinilcolina ca miorelaxant şi halotanul ca anestezic. Este vorba despre un proces de contractură musculară prelungită până la rigiditate, urmată de rabdomioliză. Hipertermia malignă apare de obicei la pacienți care au o afecțiune genetică musculară (miopatie), chiar dacă aceasta este asimptomatică. Rudele pacienților au şi ei markeri serici de rabdomioliză (creşterea creatinfosfokinazei serice).

Asocierea dintre miorelaxant şi halotan, pe fondul unei predispoziții genetice, care este anomalia RYR, determină rigiditatea musculară cu creşterea termogenezei, urmată de rabdomioliză. Clinic, pacienții prezintă, imediat după intervenția chirurgicală, spasme musculare şi rigiditate, concomitent cu creşterea rapidă a temperaturii până la 42°C. Hipertermia se asociază cu tahicardie sau aritmii grave, cianoză şi sindrom de hipercoagulabilitate, cu coagulare intravasculară diseminată.

REACȚIA FEBRILĂ

Febra este o stare de hipertermie determinată de creşterea temperaturii de referință a centrului reglator hipotalamic (set point), ceea ce determină modificări metabolice celulare generalizate, care duc la accentuarea termogenezei şi scăderea termolizei, cu creşterea temperaturii corporale. Deplasările echilibrului termostatic al hipotalamusului la un nivel superior celui fiziologic (37°C) apare ca urmare a restructurării sale funcționale, consecutiv acțiunii unor substanțe chimice, numite pirogeni.

Febra este considerată o reacție nespecifică de apărare a organismului, datorită efectelor sale benefice care intensifică mecanismele defensive ale organismului împotriva unei varietăți foarte mari de factori determinanți.

Patogenia reacției febrile:

- infecții (virale, bacteriene, parazitare, fungice);
- neoplazii maligne, mai ales ale sistemului limfatic şi hemopatiile maligne; tumorile solide determină febră în urma proceselor de metastazare şi necroză tumorală;
- afecțiuni însoțite de tromboze şi inflamații vasculare, obstrucții arteriale şi infarcte: infarctele cerebrale, renale, miocardice, mezenterice;
- boli de metabolism care prezintă complicații acute: guta, diabetul zaharat;
- traumatisme mecanice;
- accidente vasculare;
- tulburări care afectează direct centrii termoreglării.

Mecanismul reacției febrile:

Moleculele stimulatoare ale reacției febrile exogene (pirogeni exogeni) sunt mai frecvent reprezentate de microorganisme şi extracte din acestea (endotoxine, exotoxine, polizaharide capsulare, tuberculina).

Pirogenii exogeni au un mecanism de acțiune comun, interacționând cu celule care secretă pirogeni endogeni, determinând secreția lor sau sinteza de novo.

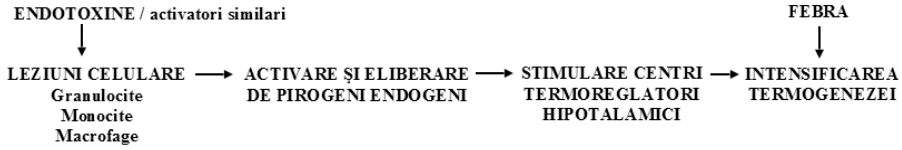


Fig. 3b. **Secvența fenomenelor în apariția reacției febrile**

Pirogenii endogeni majori sunt interleukinele 1 (IL1α şi 1β) şi factorul de necroză tumorală (TNF). Recent, s-a descoperit că şi interferonii (IFN alfa, beta şi gama) au activitate pirogenică, deşi mecanismul de acțiune este necunoscut. În prezent, se utilizează termenul de citokine pirogene, deoarece s-a constatat că

şi alte interleukine pot avea acțiune pirogenă: IL-2, IL-6. Celulele producătoare de substanțe pirogene sunt în general celule care aparțin sistemului fagocitelor mononucleate: monocite, macrofage, astrocite gliale, celule Kupffer.

Acțiunea centrală a IL1 şi a TNF se realizează pe calea unor receptori specifici la nivelul sistemului nervos central, având ca efectori metaboliți ai acidului arahidonic. Astfel, prostaglandina E2 acționează la nivelul hipotalamusului, unde determină restructurarea funcțională a centrului termic prin intermediul AMPc ca mesager secund. Astfel, nivelul de reglare a centrului termic se ridică la un nivel superior.

Aşadar, primele etape în evoluția febrei sunt activarea celulelor producătoare de pirogeni endogeni, sinteza şi acțiunea lor la nivel hipotalamic. Când nivelul de reglare a termostatului hipotalamic se ridică la un nivel superior, procesele metabolice declanşate vor determina ca, în câteva ore, temperatura organismului să atingă valoarea noului set-point. Atât timp cât persistă factorul care a declanşat modificarea set-point-ului hipotalamic, temperatura corpului este supusă mecanismelor de reglare de tip feed-back, dar în jurul unei valori superioare. Datorită acestei particularități, reacția febrilă se deosebeşte de orice alt tip de hipertermie.

Evoluția reacției febrile

Derularea acestor evenimente face ca reacția febrilă să prezinte patru etape:

Perioada de latență

Influențată profund de reactivitatea organismului, această etapă presupune acțiunea pirogenilor exogeni asupra celulelor secretante de pirogeni endogeni şi acțiunea pirogenilor endogeni asupra hipotalamusului, cu ridicarea nivelului de reglare.

Perioada de creştere a temperaturii

Această etapă se caracterizează printr-un dezechilibru temporar dintre termogeneză şi termoliză, cu intensificarea mecanismelor termogenetice. Deoarece temperatura sângelui care irigă centrul hipotalamic este mai mică decât a acestuia, răspunsul normal al său este de a acționa în sensul creşterii temperaturii corpului. Persoana are senzația de frig. Sunt declanşate mecanismele termogenetice (contracții musculare sub formă de frison) şi cele de conservare a căldurii (piloerecție, vasoconstricție cutanată). Frisonul continuă până când temperatura organismului atinge valoarea noului set- point.

Perioada de stare

Este perioada care durează atât timp cât acționează factorul declanşant. Noul punct homeotermic este stabilizat, cu restabilirea echilibrului dintre termogeneză şi termoliză, dar posibilități limitate de termoreglare.

Perioada de scădere a temperaturii

Este caracterizată printr-un nou dezechilibru, dar în favoarea termolizei. Este o situație similară cu cea în care centrul termic ar fi irigat cu sânge cu o temperatură excesiv de înaltă: sunt excitați neuronii sensibili la cald, cu declanşarea mecanismelor de termoliză, de creştere a secreției sudorale şi vasodilatație.

Semnificația biologică a reacției febrile

S-a constatat că, în anumite limite de temperatură şi la un organism normal, reacția febrilă dovedeşte o capacitate reactivă superioară a organismului. Ea este considerată un indicator al stării de sănătate. Factorii care acționează asupra organismului, considerați factori etiologici ai febrei, au efecte mult mai grave la persoane cu o reactivitate alterată, care nu pot dezvolta o reacție febrilă (cancероşi, caşectici, alcoolici, imunodeprimați).

Efectele benefice ale febrei sunt:

- Intensificarea reacției inflamatorii: este intensificată mielopoeza, precum şi funcțiile leucocitelor (chemotactismul, fagocitoza şi capacitatea bactericidă);
- Intensificarea răspunsului imun specific: creşte activitatea limfocitelor T-helper, sinteza de interferon, proliferarea limfocitelor B şi sinteza de anticorpi;
- Inhibarea replicării unor agenți patogeni, ca şi distrugerea altora: fragilizarea membranei virusurilor, scăderea proliferării virale şi bacteriene; de exemplu rinovirusurile, care sunt răspunzătoare de cele mai multe infecții ale tractului respirator, îşi opresc proliferarea la temperatura de 37,5° C;

Având în vedere aceste mecanisme, medicamentele cu rol antipiretic ar trebui utilizate doar atunci când efectele adverse ale febrei devin evidente.

Efectele adverse ale febrei sunt:

- Febra necesită o adaptare din partea aparatelor cardiovascular şi respirator. De exemplu, creşterea temperaturii cu 1°C determină creşterea frecvenței cardiace cu 15 bătăi/minut. Reacția febrilă necesită un mecanism adaptativ din partea miocardului, exprimat prin creşterea debitului cardiac şi tahicardie. Acestea necesită creşterea consumului cardiac de oxigen, deci devine nociv la persoanele cu afecțiuni preexistente cardiace;

- Scădere ponderală prin hipercatabolism proteic şi anorexie;
- Temperaturile foarte mari determină imunodepresie;
- Temperatura crescută modifică activitatea cerebrală, atât prin apariția edemului cerebral datorită vasodilatației, cât şi datorită hipoxiei cerebrale. Aceasta explică cefaleea. La vârstele extreme (bătrâni şi nou-născuți) consecințele pot fi mult mai grave, depinzând şi de reactivitatea organismului: scade pragul pentru convulsii, pot apare delir şi convulsii.

O febră mai mare decât 41,5°C este denumită **hiperpirexie**. Ea poate apare la pacienți cu infecții foarte severe sau la cei cu hemoragii cerebrale.

FIZIOPATOLOGIA HIPOTERMIILOR

Hipotermiile sunt tulburări ale homeostaziei termice caracterizate prin scăderea temperaturii centrale sub 35°C, datorită unui bilanț caloric negativ.

Hipotermiile se instalează ca urmare a exagerării termolizei, a insuficienței termogenezei, sau, mai frecvent, ca urmare a asocierii ambelor mecanisme.

În funcție de mecanismele de producere, hipotermiile se clasifică în hipotermii fiziologice, patologice şi induse medical.

Hipotermiile fiziologice

Hipotermiile fiziologice apar atât la om, cât şi la animale, în sezonul rece. La animale, această tulburare este numită hibernație naturală şi este un fenomen bioritmic, determinat de scăderea intensității metabolismului bazal, ceea ce induce scăderea termogenezei. La oameni, se pot întâlni hipotermii în timpul somnului profund.

La vârstele extreme, hipotermiile sunt mai frecvente. Nou născuții au o suprafață corporală mare în raport cu greutatea lor, iar vasele au un tonus vasomotor insuficient dezvoltat, ceea ce permite accentuarea termolizei; de asemenea, mecanismele termogenetice sunt slabe, nu fac frison.

La bătrâni, hipotermia este consecința atât a limitării capacității termogenetice, prin leziunile aterosclerotice cerebrale şi scăderii eficienței mecanismelor de reglare neuroendocrine, cât şi a exagerării termolizei prin reducerea reactivității vaselor tegumentare.

Hipotermiile patologice

Hipotermiile patologice pot apare în următoarele situații:

- Accidental, prin imersia corpului în apă rece;
- Consum de alcool şi expunerea la frig: alcoolul determină deprimarea

SNC cu scăderea termogenezei, precum şi vasodilatație periferică cu creşterea termolizei;

- Afecțiuni grave care scad termogeneza prin epuizarea posibilităților termogenetice: şoc, arsuri, inaniție, cancer în stadiul avansat.
- Alterarea primitivă a mecanismelor de termoreglare prin afectarea directă sau reflexă a centrului termic: leziuni hipotalamice prin tumori, leziuni medulare.

Mecanismele adaptative ale organismului în condiții de hipotermie explică manifestările clinice:

- Hipotermiile uşoare, când temperatura centrală este cuprinsă între 34 - 35° C. Ele se însoțesc de mecanisme compensatorii pentru a normaliza temperatura: creşterea activității simpatice cu tahicardie, vasoconstricție cutanată şi creşterea secundară a debitului cardiac. Tensiunea arterială creşte progresiv şi apare hiperventilația. Creşte filtrarea glomerulară şi apare poliuria de frig. După câteva ore, apare deshidratarea şi hemoconcentrația, prin trecerea apei în sectorul intracelular, datorită leziunilor membranei celulare.
- Hipotermiile medii, în care temperatura centrală este cuprinsă între 30 - 34° C.
- Hipotermiile severe, în care temperatura centrală nu depăşeşte 30° C.

Hipotermiile medii şi severe prezintă următoarele consecințe:

- Scad posibilitățile termogenetice: intensitatea metabolismului bazal scade, ceea ce determină scăderea consumului de oxigen şi a formării de dioxid de carbon. Frisonul scade şi încetează la 27° C.
- Activitatea cardiacă scade progresiv; la 25°C apare fibrilația ventriculară sau stop cardiac.
- Scade activitatea respiratorie, reflexul de tuse şi activitatea aparatului muco-ciliar. Aceasta favorizează hipoxia şi deprimarea mecanismelor de apărare ale aparatului respirator.
- Hemoconcentrația secundară determină creşterea vâscozității sângelui şi favorizează sindromul de CID.

Hipotermiile induse medical

Sunt hipotermii provocate cu scopul de a ajuta procesele de anestezie generală şi pregătirea preoperatorie în diverse intervenții chirurgicale pe cord sau pe vasele mari, metode care necesită oprirea activității cardio-vasculare pentru o perioadă îndelungată.

În condiții de anestezie profundă şi de răcire a sângelui prin circulație extracorporeală, temperatura corpului poate fi scăzută până la 8°C, situație în care metabolismul bazal este doar 16% din metabolismul normal. Aceasta creşte rezistența țesuturilor la hipoxie şi scade necesitățile metabolice. Consumul redus de oxigen, scăderea intensității metabolismului şi tendința progresivă de deprimare a funcțiilor, face ca necesarul de oxigen şi producerea de acid lactic să scadă, ceea ce anulează efectele unui stop cardiac prelungit şi nu apar leziuni celulare induse de hipoxie.

Activitatea cardiovasculară deprimată revine la normal după reîncălzire treptată; circulația extracorporeală nu se suprimă decât după reluarea contractilității cardiace normale.

Capitolul 5.

FIZIOPATOLOGIA TULBURĂRILOR METABOLISMULUI PROTEIC

I. NOȚIUNI INTRODUCTIVE

Aproape *75%* din substanțele solide ale organismului sunt proteine. Acestea includ proteine structurale, enzime, proteine care transportă oxigen, proteine musculare care determină contracția, şi multe alte tipuri care dezvoltă funcții specifice atât intracelular, cât şi extracelular, în tot organismul.

Funcțiile proteinelor sunt extrem de importante şi variate:

- Reprezintă componente structurale celulare;
- Intră în compoziția hormonilor, contribuind la reglarea endocrină a diverselor funcții;
- Intră în structura compuşilor proteici cu rol în apărarea nespecifică umorală: complement, proteina C reactivă, precum şi specifică umorală: imunoglobuline, limfokine, interleukine, interferoni;
- Aproape toți factorii coagulării şi fibrinolizei sunt proteine;
- Contribuie la menținerea echilibrului acido-bazic, favorizând crearea sistemului tampon proteină acidă/proteinat bazic;
- Mențin presiunea coloid-osmotică (oncotică) a sângelui - pe baza proprietăților coloidale ale proteinelor. Albuminele furnizează circa 80% din presiunea oncotică, 1 gram de albumină putând reține intravascular până la 18 ml de apă;
- Au funcție de transport a substanțelor insolubile în plasmă (acizi graşi, bilirubină indirectă, hormoni liposolubili);
- Au un important rol plastic şi nutritiv.

Sursa exogenă de proteine o reprezintă alimentele: carnea, laptele şi derivatele, ouăle, cerealele şi leguminoasele. În cursul digestiei, proteinele sunt transformate sub acțiunea fermenților intestinali, în peptide şi apoi în aminoacizi.

Sursa endogenă de aminoacizi este reprezentată de degradarea proteinelor proprii. În condiții fiziologice, aminoacizii sunt utilizați de organism pentru a sintetiza sau resintetiza proteinele specifice.

În general, proteinele animale au o valoare calitativ şi cantitativ superioară proteinelor vegetale.

Constituenții principali ai proteinelor sunt *aminoacizii*, din care 20 sunt prezenți în organism în cantități semnificative. Fiecare aminoacid are un grup acid (-COOH) şi un radical azotat care se găseşte într-o vecinătate strânsă cu radicalul acid, adesea reprezentat de grupul amino ($-NH_2$). În proteine, aminoacizii sunt grupați în lanțuri lungi prin legături peptidice.

În sinteza proteică sunt implicați aproximativ 20 de aminoacizi diferiți dintre care 8, denumiți *aminoacizi esențiali,* trebuie neapărat procurați prin alimentație, deoarece nu pot fi sintetizați în organism. Aminoacizii esențiali includ leucina, izoleucina, lizina, metionina, fenilalanina, treonina, triptofanul şi valina.

Ceilalți 12 aminoacizi necesari organismului pot fi sintetizați in vivo prin aminarea produşilor de degradare ai lipidelor şi glucidelor. Ei sunt: alanina, acidul aspartic, citrulina, cistina, acidul glutamic, glicina, acidul hidroxiglutamic, hidroxiprolina, norleucina, prolina, serina, tirozina.

Cele 3 mari grupe de proteine din plasmă sunt *albuminele*, *globulinele* şi *fibrinogenul*. Toate albuminele şi fibrinogenul, ca şi aproape jumătate din globuline sunt sintetizate în ficat. Restul de globuline sunt sintetizate în principal în țesuturile limfoide şi măduva osoasă. Acestea sunt în principal γ-globuline, care reprezintă anticorpii sistemului imun.

Aportul alimentar minim zilnic este de aproximativ 40-50 grame de proteine pe zi. În general, aportul mediu de proteine trebuie să fie de aproximativ 1 g/kg/zi. Nevoile variază cu vârsta: la nou-născut 2,2 g/kg/zi, la pubertate 1,0-1,3 g/kg/zi, iar la adult 0,7 g/kg/zi. Nevoi crescute sunt şi în perioada sarcinii şi alăptării, după hemoragii, în convalescența bolilor.

Din punct de vedere ***cantitativ***, în plasma sanguină există un amestec heterogen de proteine, în cantitate totală de 6,5-8,5 g/100 ml, dintre care albuminele reprezintă 4,5 g/100 ml şi globulinele 2,5 g/100 ml; în medie, raportul albumine/globuline este 1,5-2.

Din punct de vedere ***calitativ***, s-au evidențiat electroforetic 5 fracții: albumine şi globuline $alfa_1$, $alfa_2$, beta şi gama (Tabel IV).

Tabel IV. **Valorile fracțiunilor proteice serice separate prin electroforeză**

Fracțiunea	Valori procentuale față de proteinele totale	Valori în g/100 ml
Albumine	50-60	3,5-5,5
Globuline alfa$_1$	3-5	0,25-0,35
Globuline alfa$_2$	7-9	0,5-0,75
Globuline beta	11-14	0,8-1,05
Globuline gama	16-20	1,1-1,5
Total	100	6,5-8,5

La cele cinci fracții principale ale serului se adaugă fibrinogenul şi factorii plasmatici ai coagulării.

Albumina:

Reprezintă 50-60% din proteinele serice totale. Este sintetizată exclusiv în ficat.

Globuline:

Alfa 1 globuline: eritropoietina, α1-antitripsina, α1-lipoproteina, α1-glicoproteina acidă; globulina de legare a tiroxinei (thyroxin binding globulin - TBG) fixează electiv hormonii tiroidieni.

Alfa 2 globuline: cuprind zeci de fracții dintre care:

- haptoglobina, care leagă hemoglobina liberă, scăzând deci în anemii hemolitice şi are valori crescute în inflamații (proteină de fază acută - APP pozitivă);
- ceruloplasmina, care leagă cuprul, absența sa stând la baza bolii Wilson; creşte în infecții (APP pozitivă);
- angiotensinogenul;
- bradikininogenul;
- lipoproteinele.

Beta globuline - cuprind 4 fracții. Cea mai importantă este transferina sau siderofilina, care transportă fierul; β-lipoproteinele, plasminogenul, complementul.

Gama globuline - cuprind fracțiile G, A, M, D şi E, cu funcție de anticorpi (ceea ce justifică termenul de imunoglobuline), care intervin în procesele imunologice şi imunopatologice. Sunt produse de sistemul limfoplasmocitar.

Tulburările funcției de transport a proteinelor plasmatice

Transportul bilirubinei: icterul nuclear al nou-născutului este un exemplu de tulburare de transport. Bilirubina, care creşte datorită distrucției hemoglobinei fetale, ar trebui transportată de albumină, dar la prematuri există în general o hipoalbuminemie, astfel încât bilirubina produsă în exces nu are pe ce să se

fixeze. Rezultă o creştere importantă a bilirubinei libere (neconjugate), care difuzează în SNC, în special în anumiți nuclei, care astfel sunt lezați ireversibil (icter nuclear).

Transportul cuprului: boala Wilson este o tesaurismoză tisulară datorată insuficienței de transport plasmatic a cuprului. În această boală, ficatul nu mai poate sintetiza ceruloplasmina, datorită unei leziuni genetice. Cuprul circulă astfel legat slab pe albumină, ceea ce determină apariția depozitelor de Cu în toate țesuturile şi în special în ficat. Reacționând printr-o degenerescență hepatică cirotică, scade şi mai mult sinteza proteică, ceea ce determină o cantitate şi mai mare de Cu liber în circulație.

Transportul fierului: în hemocromatoză ar exista un mecanism similar celui din boala Wilson, produs prin diminuarea genetică a transferinei. Hemocromatoza se caracterizează prin depunerea Fe în țesuturile organismului, datorită scăderii sau absenței transferinei.

II. ETIOPATOGENIA TULBURĂRILOR METABOLISMULUI PROTEIC

Modificări cantitative ale proteinelor plasmatice

HIPOPROTEINEMII

Reprezintă scăderea concentrației proteinelor plasmatice sub nivelul de 6 g/dl. Homeostazia proteică poate fi alterată prin unul sau mai multe mecanisme:

1. Deficit de aport proteic. În general, carența proteică nu este pură, de obicei fiind vorba de o subnutriție în care proteinele nu lipsesc în totalitate, dar rația alimentară nu asigură cantitatea de proteine necesară sau este săracă în proteine de origine animală; în aceste cazuri, aportul de aminoacizi esențiali este insuficient. Este mai gravă la copil prin repercursiunile negative asupra creşterii, dar mai ales asupra dezvoltării psihice.

Hipoproteinemia, care apare în primul rând prin afectarea albuminelor, dar interesează apoi şi globulinele, atestă existența unui deficit proteic important. Bolnavii prezintă pe lângă scăderea rezistenței antiinfecțioase, şi alte tulburări, printre care scăderea sau dispariția matricii osoase proteice, manifestată prin osteoporoză.

2. Tulburări de digestie şi de absorbție a proteinelor.

Tulburările de digestie şi absorbție se datoresc:

a) achiliei gastrice (scăderea până la absența acidității gastrice, care nu mai realizează activarea pepsinogenului în pepsină – cu rol în digestia gastrică a proteinelor);

b) insuficienței pancreatice (tripsina din sucul pancreatic are rol în digestia intestinală a proteinelor);

c) sindrom de malabsorbție (sprue, enterite prelungite, celiachie, etc.).

3. Pierderi de proteine şi/sau catabolism crescut

Pierderi de proteine se produc cu uşurință, având consecințe extrem de grave la sugari şi copii, apărând în situații ca:

a) Tulburări digestive cronice (enterite şi enterocolite repetate sau cronice, dizenterii prelungite);

b) Boli renale (sindrom nefrotic);

c) Leziuni cutanate întinse, arsuri (plasmoragii);

d) Hemoragii acute sau cronice repetitive.

Din punct de vedere clinic, pacienții prezintă topire musculară, atrofie cutanată, alopecie, osteoporoză, scăderea absorbției calciului, uneori edeme datorate hipoalbuminemiei.

4. Tulburări de sinteză

Întrucât sinteza proteinelor se realizează preponderent la nivelul ficatului, în afecțiunile hepatice putem întâlni hipoproteinemii sau alterări ale raportului dintre proteinele plasmatice.

Afecțiunile hepatice au drept principale consecințe:

a. hipoalbuminemia;
b. scăderea sintezei de factori ai coagulării □ tulburări de coagulare;
c. reducerea sintezei unor enzime;
d. tulburări la nivelul organelor cu metabolism proteic activ - creier, miocard, ficat, rinichi.

Sinteza globulinelor este alterată în afecțiuni ale sistemului reticuloendotelial, în afecțiuni ale sistemului limfatic, manifestându-se în special prin hipogamaglobulinemie.

Nivelul seric al gamaglobulinelor creşte în inflamațiile cronice, în care apare o hiperactivitate a sistemului reticuloendotelial (de ex. în ciroza hepatică).

HIPERPROTEINEMIILE (peste 8g/dl) au drept cauze hiperproducția proteică din: inflamații cronice, colagenoze, dar mai ales din mielom, plasmocitom, maladia Waldenstrom.

O hiperproteinemie falsă (aparentă) se poate observa în caz de hemoconcentrație.

Modificări cantitative între diferitele fracții (disproteinemii)

Disproteinemia reprezintă modificarea raportului normal între principalele fracții proteice plasmatice (albumine/globuline < 1,5)

Acestea pot avea mecanisme:

a. Ereditare
b. Dobândite

a. Ereditare

Analbuminemia

- Electroforeza evidențiază lipsa albuminelor.
- Persoanele cu acest deficit au o stare de sănătate aparent bună, lipsa albuminei neprovocând tulburări, fără să apară edeme.
- Presiunea oncotică este scăzută, dar funcția compensatorie a globulinelor împiedică în general apariția edemelor.
- Testele de disproteinemie sunt pozitive, cresc globulinele, iar VSH-ul este accelerat.

Agamaglobulinemia sau *hipogamaglobulinemia* congenitală se manifestă sub două forme:

- Prima formă, boala Bruton, se datorează lipsei plasmocitelor şi se caracterizează prin scăderea imunoglobulinelor, de aceea infecțiile cu piogeni sunt frecvente.
- Cea de-a doua formă, hipogamaglobulinemia de tip alimfocitar (tipul elvețian) - se datorează lipsei limfocitelor prin hipoplazia timusului şi a țesuturilor limfatice. Pericolul infecțiilor este mult mai mare şi majoritatea copiiilor nu supraviețuiesc vârstei de 2 ani.

b. Câştigate

Acestea sunt reprezentate mai ales de disglobulinemii.

Modificări calitative

Paraproteinele reprezintă expresia unei hiperproducții monoclonale de proteine. Această componentă monoclonală este produsă de o singură clonă de celule limfoide, are o mobilitate electroforetică limitată, apărând la electroforeza proteinelor serice sub forma unei benzi înguste, „în pisc“. Proteinele monoclonale sunt imunoglobulinele normale ca structură, dar produse în exces. Se întâlnesc în mielom multiplu, în macroglobulinemia Waldenstrom, etc. (ex. proteinele Bence Jones, macroglobulinele).

În mielomul multiplu, este vorba despre un proces de proliferare malignă a plasmocitelor, această proliferare având loc la nivelul măduvei hematoformatoare. Producerea de lanțuri uşoare în exces duce la apariția acestora în urină, realizând

proteinuria de tip Bence Jones. Deoarece lanțurile uşoare ale Ig sunt catabolizate la nivelul epiteliului tubilor renali proximali, încărcarea acestora cu cantități mari de lanțuri uşoare, asociată cu hipervâscozitatea sanguină duce cu timpul la afectarea renală, ce poate evolua până la insuficiență renală cronică.

Macroglobulinemia Waldenstrom este o boală care diferă de mielomul multiplu prin celulele care proliferează şi care sunt asemănătoare atât cu limfocitele cât şi cu plasmocitele. Aceste celule produc cantități mari de IgM.

TULBURĂRILE METABOLISMULUI ACIZILOR AMINAȚI

Aminoacizii absorbiți, trecuți în circulația generală (aminoacidemie), servesc în cea mai mare parte la sinteza proteinelor; o mică parte se elimină pe cale renală (aminoacidurie).

Acizii aminați, alături de polipeptidele şi proteinele din plasmă, constituie forma de circulație a proteinelor. Proteinele tuturor țesuturilor (atât proteinele de structură, cât şi proteinele solubile) se degradează şi se reconstituie continuu. Ele eliberează acizii aminați proveniți din procesele distructive tisulare, în lichidul interstițial şi plasma sangvină, unde se amestecă cu aminoacizii proveniți din alimentație, formând aşa-numitul „fond comun". De aici, celulele extrag aminoacizii necesari refacerii proteinelor proprii.

Degradarea acizilor aminați se face prin dezaminare şi transaminare.

Aminoacidemiile se pot clasifica din punct de vedere cantitativ în:

Hiperaminoacidemii prin:

a. aport exogen crescut;
b. distrucții proteice mari;
c. eliminări renale scăzute;
d. incapacitatea ficatului de a sintetiza proteine.

Hipoaminoacidemii, care sunt consecința:

a. pierderilor renale (sindrom nefrotic);
b. efectului anabolic crescut al STH şi hormonilor estrogeni.

Aminoacidurii patologice

În unele condiții, cu sau fără hiperaminoacidemie, cantitatea de aminoacizi eliminați pe cale renală poate să crească şi se produc aminoacidurii patologice. Acestea pot fi:

Aminoacidurii de cauză renală, datorate diminuării reabsorbției tubulare. Acestea cuprind sindroame tubulare renale în care concentrația plasmatică de aminoacizi este normală sau scăzută. Ele pot fi împărțite în:

a. aminoacidurii primare, prin defect ereditar de reabsorbție tubulară, ca de exemplu cistinuria;

b. aminoacidurii secundare, datorate:

1.intoxicațiilor cu plumb, mercur, tetracicline, salicilați;

2. carențelor vitaminice (avitaminoza D);

3. leziunilor renale câştigate (necroza tubulară acută, sindrom nefrotic).

a. Aminoacidurii ereditare

Cistinuria – este consecința unei tulburări ereditare a transportului tubular proximal al cistinei, care uneori interesează şi lizina, ornitina sau arginina. Ca urmare, se produce o eliminare crescută a acestor aminoacizi prin urină (mai ales de cistină şi cisteină) cu tendința de formare a calculilor prin precipitarea lor în arborele pielo-caliceal. Litiaza renală evoluează lent spre insuficiență renală cronică. Formarea de calculi urinari poate fi prevenită prin consumul unor cantități mari de lichide sau prin tratamentul cu penicilamină, care favorizează solubilizarea cistinei.

Cistinoza reprezintă un defect ereditar de metabolizare (dezaminare) a cistinei. Cistinoza se caracterizează prin depunerea în țesuturi (ficat, splină, rinichi, măduvă osoasă) a cristalelor de cistină. Leziunile renale secundare determină pierderea prin urină a altor aminoacizi.

Sindromul Fanconi se manifestă prin hiperaminoacidurie generalizată, glucozurie şi hiperfosfaturie. Boala se asociază, de cele mai multe ori, cu rahitism sau osteomalacie, cu cistinoză. Aminoacidemia este scăzută. Boala apare în primii ani de viață.

Boala Hartnup se caracterizează prin eliminarea urinară crescută de acizi monoamino-monocarboxilici (mai ales de triptofan - Trp). Leziunea ereditară afectează reabsorbția tubulară renală şi absorbția intestinală a triptofanului. Deoarece în cursul catabolismului său, Trp generează acid nicotinic şi nicotinamidă (vitamina PP), boala se manifestă la nivelul tegumentelor expuse razelor solare prin leziuni pelagroide.

b. Aminoacidurii secundare

Sunt produse prin afectarea funcției renale secundar altor boli: boli hepatice (ciroză, necroză hepatică acută, etc.), boli consumptive, leziuni tisulare (crush syndrome – sindrom de strivire musculară).

Alcaptonuria se datoreşte tulburărilor ereditare de metabolizare a tirozinei prin lipsă de oxidaza acidului homogentizic. Astfel, acidul homogentizic nu poate fi oxidat, creşte în sânge şi se elimină prin rinichi în cantitate mare colorând urina în brun. Excesul din sânge se depune în unele țesuturi (regiunea axilară, inghinală, conjunctiva globului ocular) imprimând acestora o culoare brună

(ocronoză). Depunerea la nivelul cartilajelor articulare (genunchi) poate provoca procese degenerative (artroză ocronotică).

Boala urinii cu miros de arțar se produce datorită unui deficit ereditar de alfa-ceto-decarboxilază. Ca urmare, se acumulează în sînge şi creşte eliminarea urinară de aminoacizi ramificați: valină, leucină, izoleucină. Aceşti acizi aminați, precum şi produşii lor de dezaminare conferă urinii mirosul caracteristic de arțar (zahăr caramelizat).

Albinismul estc o eroare înnăscută de metabolism produsă prin tulburări în sinteza de melanină. Se datorează deficienței de tirozinază, care conduce la o sinteză redusă de melanină.

TULBURĂRI ALE SUBSTANȚELOR AZOTATE NEPROTEICE DIN SÂNGE ŞI URINĂ

Substanțele azotate neproteice includ: ureea, acidul uric, creatina şi creatinina, aminoacizii; în condiții normale, se mai găsesc în sânge circa 10% din alți compuşi cu importanță redusă. Determinarea cantității totale sanguine de substanțe azotate neproteice reflectă în general catabolismul proteic sau funcția renală.

A. Tulburările ureei

Ureea este un produs de catabolism al aminoacizilor, care se formează aproape exclusiv în ficat. Concentrația plasmatică a ureei, de 15-45 mg/100 ml, este expresia echilibrului între catabolismul proteic şi excreția sa urinară; cantități mici de uree sunt eliminate prin transpirație, fecale şi salivă.

Creşterea ureei plasmatice. Nivelul plasmatic al ureei creşte cu vârsta, chiar şi în absența unei afecțiuni renale detectabile. Concentrațiile sunt de asemenea uşor mai ridicate la bărbați. Pe nemâncate, ureea plasmatică are valori mai ridicate atunci când dieta a fost mai bogată în proteine.

Azotemia, reflectată prin creşterea ureei plasmatice, poate avea următoarele mecanisme:

- Creşterea catabolismului proteic tisular - în stări febrile, tireotoxicoză, coma diabetică, după intervenții chirurgicale laborioase sau după orice stare stresantă. Dacă catabolismul proteic este puțin crescut şi dacă funcțiile renale sunt normale, excesul de uree este eliminat, iar creşterea nu va fi semnificativă.
- Scăderea excreției de uree este mecanismul cel mai frecvent şi mai important al azotemiei şi poate fi de natură: a. prerenală, b. renală şi c. postrenală.

a. Prerenal: hipovolemia, scăderea fluxului plasmatic renal în prăbuşirea tensiunii arteriale (în şoc) determină scăderea filtrării glomerulare şi creşterea

nivelului ureei sangvine. Dacă nu există leziuni renale definitive, refacerea condițiilor hemodinamice prerenale readuce nivelul ureei plasmatice la normal.

b. Renal: bolile renale caracterizate prin scăderea filtrării glomerulare se asociază cu creşterea ureei plasmatice (glomerulonefrita acută, insuficiența renală cronică, necroza tubulară acută).

c. Postrenal: obstrucțiile pe căile de excreție urinară (hipertrofia de prostată, litiază renală) determină creşterea ureei plasmatice atât prin intensificarea reabsorbției tubulare, cât şi prin diminuarea filtrării glomerulare.

Scăderea ureei plasmatice se întâlneşte în:

1. afecțiuni hepatice: în ciroza hepatică se produce scăderea concentrației plasmatice a ureei, atât prin diminuarea sintezei, cât şi prin retenția de apă;
2. creşterea marcată a anabolismului proteic întâlnită în cursul tratamentului cu testosteron;
3. prin diluție, în cazurile în care masa sanguină pierdută este înlocuită prin administrarea intravenoasă a diverse soluții (ex.soluții saline).

B. Tulburările creatinei şi creatininei

Creatina este sintetizată din aminoacizi la nivelul ficatului şi rinichilor. O cantitate redusă de creatină este eliminată urinar, iar cea mai mare parte este captată de muşchi, fosforilată şi apoi transformată în creatinină, care difuzează în plasmă şi apoi este excretată prin urină. Creatina plasmatică are valori de 0,2-0,8 mg/dl.

În condiții normale, creatina nu se elimină prin urină decât în cantitate foarte mică, de 0-50 mg/24ore. Creatinuria este prezentă la copii şi la gravide. Valorile crescute ale creatinei în urină reprezintă un indicator al afecțiunilor musculare (amiotrofie, distrofie musculară). În aceste leziuni musculare, transformarea creatinei în creatinină este perturbată şi se produce o hipercreatinemie cu creatinurie variabilă de la o zi la alta. Dispariția creatinei din urină este un indicator fidel al încetării procesului lezional muscular.

Creatinina plasmatică are valori de 0,7-1,4 mg/dL.

În insuficiența renală cronică, creatinina nu poate fi excretată urinar, fiind reținută în sânge odată cu alți constituenți azotați. Determinarea creatininei plasmatice, mai curând decât determinarea ureei, poate fi folosită pentru a aprecia gradul insuficienței renale, deoarece nivelul creatininei depinde de masa şi catabolismul muscular, în timp ce nivelul ureei depinde de aportul proteic exogen care variază suficient de mult de la o zi la alta; clearence-ul renal al creatininei rămâne proba cea mai importantă.

C. Tulburările acidului uric

Acidul uric este produsul de degradare oxidativă al adeninei şi guaninei, baze purinice ale acizilor nucleici. Poate fi sintetizat şi direct din precursori simpli ca acid aspartic, glicina şi glutamina, la nivelul ficatului.

Normal, acidul uric plasmatic (uricemia) este de 2-7 mg/100 ml sânge la bărbat şi de 1,4-6 mg/100 ml sânge la femei, crescând uşor cu vârsta.

Acidul uric provine din:

1. nucleoproteinele din alimentație;
2. distrucția masivă a nucleilor celulari în leucemii, policitemii, limfoame maligne;
3. sinteza de novo la nivelul ficatului (Fig. 4).

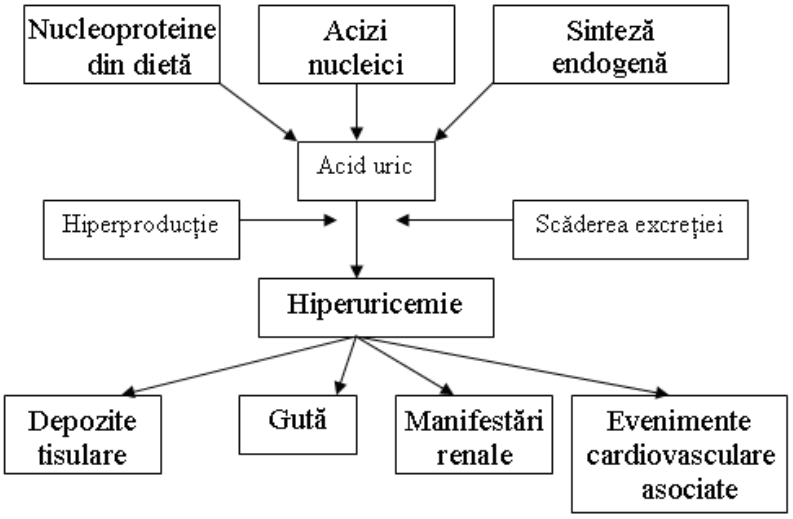


Fig 4. **Cascada hiperuricemiei** (după N. Lawrence Edwards. http://www.medscape.com/viewarticle/)

Hiperuricemia (> 7 mg/100ml)

Valorile uricemiei pot creşte în două situații majore :

a. **hiperproducție de acid uric** din sursă exogenă (alimentară) sau endogenă (nucleii celulelor) – hiperuricemii primare

b. **insuficiență de eliminare**:

1) funcțională - prin spasm arterial
2) organică - în nefrite, scleroze renale.

Hiperuricemia primară prin enzimopatie este sindromul Lesch-Nyhan, care apare la copii la aproximativ un an de la naştere. Defectul enzimatic priveşte hipoxantin-guanin-fosforibozil-transferaza (HGPRT) şi se traduce prin blocarea metabolică a sintezei bazelor purinice. Rezultă acumulări marcate de hipoxantină şi guanină, care se transformă excesiv în acid uric. Manifestările clinice sunt caracterizate prin simptome neurologice, retard mintal, malformații congenitale. Semnul cel mai caracteristic este automutilarea, copiii au tendință să-şi roadă falangele, buzele şi uneori pot deveni agresivi față de anturaj.

Hiperuricemii secundare

a) Hemopatiile (sindroame mieloproliferative: leucemii acute sau cronice; mielomul multiplu, mononucleoza infecțioasă, poliglobulii, anemii hemolitice) se caracterizează prin producția excesivă de acid uric datorită accelerării turn-over-ului acizilor nucleici.

b) Regimul alimentar hiperproteic, bazat mai ales pe carne.

c) Nefropatiile cronice se însoțesc de diminuarea excreției de acid uric datorită reducerii masei funcționale renale.

d) Hipertensiunea arterială severă evoluează cu excreție urinară de acid uric diminuată.

e) Medicamentele hiperuricemiante: antimitotice, androgeni şi radioterapia suprimă excreția de urați prin ele însele sau prin metaboliți.

Guta primară, leziune metabolică de natură genetică, se caracterizează clinic prin crize de artrită acută recidivantă la nivelul articulațiilor mici. Evoluează cu depuneri de acid uric în țesuturi, tofii gutoşi.

Înainte şi în timpul accesului de gută, uricemia creşte uneori până la **15 mg/100 ml**. Între episoadele acute (guta cronică), uricemia se află spre limita superioară a normalului (5-7mg/100ml) şi se întâlneşte mai frecvent la bărbați.

Creşterea nivelului de acid uric este consecința a două mecanisme independente unul de altul, dar care se pot asocia la acelaşi individ:

a. hiperproducția de acid uric datorată unei alterări genetice a sintezei;

b. insuficiența excreției urinare a acidului uric.

Creşterea nivelului de acid uric în sânge şi alte lichide din organism (lichidul sinovial) favorizează precipitarea acestuia sub formă de cristale de urați de sodiu. Apariția acestor cristale la nivelul articulațiilor determină activarea complementului şi atragerea de polimorfonucleare neutrofile şi macrofage la nivelul membranelor sinoviale. Fagocitarea acestor cristale generează radicali liberi şi leukotriene (mai ales leukotriene B4) cu efect inflamator. Neutrofilele lizate eliberează enzimele, cu efect proteolitic.

După endocitarea uraților, macrofagele eliberează mediatori proinflamatori precum: IL-1, IL-6, IL-8 şi TNF-α. Aceste citokine intensifică procesul inflamator local (articular) şi activează celulele sinoviale şi condrocitele care eliberează proteaze (cologenaza) ce determină lezarea țesuturilor adiacente. Toate aceste procese determină apariția tofilor gutoşi la nivelul articulațiilor metatarso-falangiene (Fig. 5).

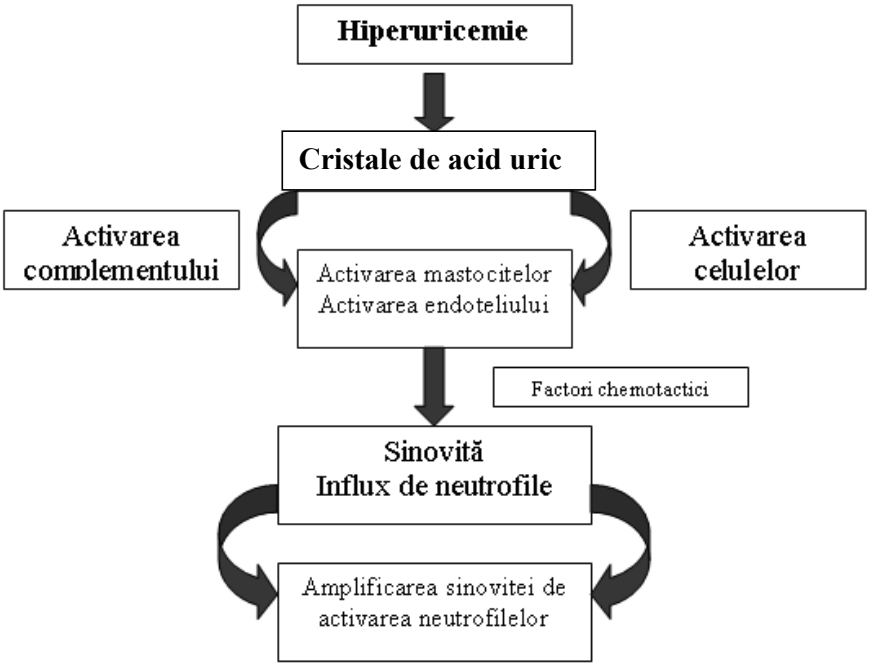


Fig 5. **Patogenia inflamației acute gutoase**
(după Tramontini et al. 2004

Atacul acut de gută apare de obicei după vârsta de 40 de ani şi interesează în 50% din cazuri articulația metatarsofalagiană a halucelui (podagră) unilateral, dar artrita gutoasă se poate localiza la orice articulație. Atacul acut de gută este declanşat adesea de stări stresante (fizice, psihice, stări febrile, frig, mese bogate în carne, alcool etc.).

Debutul este brusc, de obicei nocturn, cu o durere vie a articulației interesate. La examenul local se observă semnele inflamației: roşeață, tumefiere, creşterea temperaturii locale, durere, impotență funcțională. Se însoțeşte de febră. Examenele de laborator evidențiază VSH crescut, leucocitoză

cu neutrofilie. Examenul de certitudine pentru diagnostic îl reprezintă identificarea cristalelor de urat monosodic în lichidul sinovial al articulației afectate. Durerea poate ceda spontan după 7-8 zile.

Forma cronică se caracterizează prin prezența tofilor gutoşi, a artropatiei gutoase cronice, litiazei urice, nefropatiei gutoase. Tofii gutoşi se localizează şi sub tegumente, dar cel mai des la nivel articular şi periarticular (cartilaje, epifize osoase, sinoviale şi structuri periarticulare).

Un alt organ care suferă foarte mult în cursul gutei şi a cărui alterare poate constitui pericolul letal pentru bolnav este **rinichiul**. Cea mai zgomotoasă formă a afectării renale în gută este **litiaza urică**.

Infiltrația intraparenchimatoasă cu cristale de acid uric poate duce la o nefropatie intestițială, la care contribuie şi infecția urinară, consecutivă nefropatiei obstructive. Pe de altă parte, foarte mulți gutoşi sunt şi hipertensivi, ceea ce poate duce de asemenea la modificări renale, mai mult arteriolare. Noțiunea de nefropatie gutoasă este rezultanta tuturor acestor procese intricate.

Hipouricemia (sub 2,5 mg/100ml) este mult mai rar întâlnită comparativ cu hiperuricemia. Deoarece acidul uric se sintetizează în special în ficat, în afecțiunile parenchimatoase hepatice grave, nivelul uricemiei scade.

Administrarea unor medicamente duce de asemenea la hipouricemie: uricozurice (Probenecit) şi inhibitori ai sintezei acidului uric (Allopurinol).

Capitolul 6.

FIZIOPATOLOGIA TULBURĂRILOR METABOLISMULUI GLUCIDIC

I. NOȚIUNI INTRODUCTIVE

1. Rolul glucidelor în organism

Deşi glucidele reprezintă numai 0,3% din greutatea corporală, au un important: rol structural şi energetic.

Rol structural. Glucidele participă la alcătuirea membranelor celulare, a țesutului conjunctiv, a țesutului nervos şi a unor componente cu rol funcțional de bază, cum sunt hormonii, enzimele, anticorpii. Dintre pentoze, riboza şi dezoxiriboza participă la sinteza acizilor nucleici.

Rol energetic. Carbohidrații reprezintă principala sursă energetică a organismului, acoperind mai mult de jumătate din necesarul său caloric. Glucoza constituie materialul nutritiv de elecție al celulelor, deoarece are dimensiuni mici şi este lipsită de încărcătură electrică, având difuzibilitate bună în țesuturi, inclusiv în celulă; de asemenea, molecula de glucoză conține o cantitate apreciabilă de oxigen, pe care îl pune la dispoziție în momentul în care aportul său este insuficient.

2. Controlul hormonal al glicemiei

Controlul hormonal presupune intervenția a două sisteme antagoniste: hiperglicemiant şi hipoglicemiant.

Mecanisme hiperglicemiante:

Principalii hormoni hiperglicemianți sunt:

- Catecolaminele;
- Glucagonul;
- ACTH şi cortizolul;
- STH;
- Hormonii tiroidieni.

Catecolaminele - adrenalina şi noradrenalina sunt cei mai puternici hormoni de contrareglare a efectelor insulinei.

Efectele metabolice ale catecolaminelor sunt mediate prin stimularea receptorilor alfa şi beta adrenergici. Efectele stimulării receptorilor beta adrenergici se realizează prin activarea adenilciclazei, cu creşterea AMPc prin care este activată proteinkinaza C AMPc dependentă.

La nivelul **ficatului**, aceste procese duc la **eliberarea de glucoză (G)**.

Stimularea receptorilor beta adrenergici, la nivelul **pancreasului**, duce la **creşterea secreției de glucagon**, iar stimularea receptorilor alfa adrenergici produce **inhibiția secreției de insulină**.

Catecolaminele au, pe lângă efectul hiperglicemiant, şi un efect lipolitic, exercitat atât direct, prin activarea trigliceridlipazei, cât şi indirect, prin inhibiția secreției pancreatice de insulină. De asemenea, catecolaminele scad utilizarea glucozei la nivelul muşchiului şi adipocitului şi stimulează gluconeogeneza prin transformarea lactatului în glucoză.

Glucagonul - este un hormon polipeptidic secretat de celulele A din insulele Langerhans. Rolul major al glucagonului este de a asigura o concentrație sangvină a glucozei suficientă cerințelor țesutului cerebral.

Glucagonul creşte producția hepatică de glucoză prin stimularea glicogenolizei şi gluconeogenezei**.**

Glucagonul are şi un efect lipolitic, prin activarea trigliceridlipazei şi scindarea trigliceridelor în acizi graşi şi glicerol. Efectul cetogen este rezultatul activării acilcarnitintransferazei şi scăderii nivelului malonilCoA, deviind metabolismul acizilor graşi spre cetogeneză.

Această acțiune metabolică reprezintă o modalitate prin care organismul se poate adapta la postul prelungit utilizând corpii cetonici ca substrat energetic.

ACTH-ul şi cortizolul – Cortizolul este secretat de corticosuprarenală sub influența ACTH-ului hipofizar.

Cortizolul are o **acțiune antiinsulinică** printr-o multitudine de efecte asupra ficatului, muşchiului si țesutului adipos:

- stimulează gluconeogeneza, crescând astfel producția de glucoză la nivel hepatic;
- la nivelul țesutului adipos, stimulează lipoliza, cu eliberare de acizi graşi liberi (AGL).

Somatotropul – secretat de hipofiza anterioară are asupra metabolismului carbohidraților două efecte majore:

- efect insulinotrop;
- efect antiinsulinic.

Efectul insulinotrop - se exercită direct asupra celulelor beta pancreatice, determinând creşterea conținutului în insulină al acestora şi creşterea răspunsului secretor insulinic la diverşi stimuli.

Efectul antiinsulinic - constă în **stimularea gluconeogenezei şi a eliberării hepatice de glucoză**; **stimulează lipoliza periferică** crescând, astfel, nivelul AGL şi împiedicând reesterificarea acestora în celula adipoasă.

Acționează şi asupra celulelor alfa pancretice cu **stimularea secreției de glucagon**.

Mecanisme hipoglicemiante:

Principalul hormon hipoglicemiant este **insulina**. Un rol accesoriu îl au hormonii sexuali şi somatostatinul.

Insulina (I) - descoperită în 1921 de Paulescu, este un polipeptid alcătuit din 2 lanțuri: A (21 aminoacizi) şi B (30 aminoacizi) legate între ele prin 2 punți disulfidice.

Sinteza insulinei are loc la nivelul ribozomilor celulelor beta pancreatice sub forma unor molecule mai mari, denumită proinsulină (86 aminoacizi) care se clivează apoi în insulină şi peptidul C. Insulinemia plasmatică, în condiții bazale este de 10-12 µU/ml.

După un prânz bogat în glucide, secreția de insulină se face astfel: în primele 5-7 min., se înregistrează un răspuns precoce care durează circa 10 min, urmat, apoi, de un răspuns tardiv care durează circa 30 min.

Faza precoce este consecința eliberării insulinei depozitate în granulele din apropierea membranei interne a celulelor beta. Faza tardivă exprimă activarea producției suplimentare de insulină, care va fi eliberată treptat în circulație, proporțional cu creşterea glicemiei. Secreția insulinică (atât cea bazală, cât şi cea stimulată) are caracter pulsator.

Stimulul fiziologic al secreției de insulină este creşterea glicemiei precum şi anumiți aminoacizi: leucină, arginină.

Receptorii insulinici - acțiunea insulinei (I) se exercită prin intermediul receptorilor (R) pentru insulină aflați pe membrana celulară.

Numărul şi afinitatea receptorilor oscilează circadian: dimineața şi seara târziu se înregistrează valorile maxime, iar minimul absolut apare la ora 14 (cca 50% din numărul de dimineața). Nivelul I reglează numărul de R: scad când nivelul hormonului este crescut şi cresc în situația inversă. Fenomenul se întâlneşte în obezitate, şi la cei mai mulți diabetici vârstnici supraponderali, şi explică de ce ei valorifică mai dificil glucoza, deşi secretă cantități suficiente sau chiar crescute de insulină.

Activitatea R din membranele celulare este favorizată de activitatea fizică moderată (cea de performanță pare să reducă numărul R); reducerea greutății corporale şi activitatea fizică fac parte din arsenalul terapeutic al obezității şi al diabeticilor vârstnici supraponderali.

Efectele fiziologice ale insulinei:

- favorizează **transportul glucozei prin membrana celulară**, prin activarea transportorilor proteici intracelulari specifici;
- creşte utilizarea şi scade eliberarea G la nivelul ficatului - efect **glicogenoformator şi antiglicogenolitic**;
- **inhibă gluconeogeneza hepatică**;
- la nivelul țesutului adipos, favorizează pătrunderea G şi formarea de alfa glicerofosfat, uşurând esterificarea AG şi sinteza de trigliceride (TG). Se manifestă, astfel, **efectul lipogenetic şi antilipolitic** al insulinei prin care diminuă eliberarea de AG din țesutul adipos şi scade nivelul AGL în sânge.

Insulino-rezistența apare când țesuturile nu mai răspund normal la acțiunea acesteia. Rezistența la insulină este un fenomen complex, care nu este specific doar diabetului. Atât în obezitate, cât şi în sarcină, sensibilitatea la insulină scade.

II. PATOGENIA SINDROAMELOR HIPERGLICEM1CE

Hiperglicemiile pot apare în două circumstanțe:

- *excesul factorilor hiperglicemianți* - fenomen întâlnit sub forma unor hiperfuncții endocrine (exces de STH, ACTH) sau sub formă de hiperglicemii trecătoare în cursul unor stări de stres (emoții, intervenții chirurgicale, infarct miocardic) care au un mecanism comun de producere: descărcări de catecolamine şi de glucocorticoizi.
- *carența absolută sau relativă a factorilor hipoglicemianți* - fenomen întâlnit frecvent sub forma unei afecțiuni cu o răspândire extensivă în populație - diabetul zaharat (DZ).

DEFINIȚIA DZ

DZ este un sindrom cu etiologie heterogenă, care se caracterizează prin:

1. **hiperglicemie cronică şi alte tulburări metabolice;**
2. **deficitul genetic sau dobândit de insulină prin scăderea secreției de insulină şi/sau insulinorezistență;**
3. **creşterea riscului de complicații cronice : macroangiopatia diabetică (boala aterosclerotică) şi microangiopatia diabetică (retinopatie, nefropatie, neuropatie).**

Pentru **diagnosticul DZ,** sunt utilizate următoarele criterii:

- în prezența simptomelor caracteristice (poliurie, polidipsie, pierdere în greutate etc.), o glicemie ocazională (sânge venos) mai mare de 200 mg/dl sau o glicemie pe nemâncate mai mare de 126 mg/dl stabileşte diagnosticul de DZ (conform normelor OMS, 1999);

• dacă glucoza plasmatică este sub aceste valori sau diabetul este suspectat chiar în absența simptomelor, trebuie realizat un test de toleranță la glucoză (TTGO - administrarea de 75g glucoză pe cale orală). Diagnosticul de DZ este stabilit atunci când glicemia după 2 ore de la administrarea glucozei este mai mare de 200 mg/dl;

• persoanele având o glicemie pe nemâncate între 110 şi 125 mg/dl prezintă o hiperglicemie moderată, care pare echivalentă cu scăderea toleranței la glucoză. Valorile normale ale glicemiei pe nemâncate sunt sub 110 mg/dl

DZ se clasifică în următoarele forme conform recomnadărilor Organizației Mondiale a Sănătății(tabel V).

Tabel V. **Clasificarea DZ (OMS, 1997)**

Diabet tip I (diabet zaharat insulinodependent - DZ tip I) a. de origine imunologică b. idiopatică	Distrugerea celulelor beta, conducând la o carență absolută în insulină
Diabet tip II (diabet zaharat noninsulinodependent - DZ tip II)	Asocierea unei insulinorezistențe şi a unui defect de insulinosecreție
Alte tipuri specifice	– defect genetic al funcției celulelor beta – defect genetic al acțiunii insulinei – bolile pancreasului exocrin – endocrinopatie – diabet de origine **medicamentoasă** sau chimică (glucocorticoizi, hormoni tiroidieni, tiazide, beta-blocante, acid nicotinic etc) – sindroame genetice asociate cu DZ (sindrom Down, Turner)
Diabet de sarcină (gestațional)	

ETIOPATOGENIA DZ TIP 1

DZ de tip 1 (DZ tip 1) este rezultatul unei distrucții progresive a celulelor beta ale insulelor Langerhans, printr-o reacție imună.

În patogenia DZ tip 1, factorii genetici au o pondere de 30 – 40%.

Predispoziția genetică în DZ tip 1

Din studiile populaționale reiese asocierea DZ tip 1 cu anumite tipuri HLA. Prezența acestor markeri, care indică susceptibilitatea pentru DZ (DR3, DR4), se întâlneşte la peste 90% din pacienții cu DZ.

Studiile pe gemeni identici au demonstrat o concordanță de 30-50% pentru diabet. Faptul ca nu este concordanță de 100%, demonstrează importanța factorilor de mediu. Dacă un membru al familiei are DZ tip 1, riscul de dezvoltare a diabetului la un alt membru cu HLA identic este de 90 ori mai mare decât în populația generală.

Factorii de mediu în DZ tip 1

Se discută despre implicarea infecțiilor virale, factorilor alimentari şi factorilor toxici în patogenia DZ tip 1.

Infecțiile virale

Infecțiile virale, incluzând rubeola, oreionul, coxsackie, hepatita sunt suspecte că inițiază DZ tip 1. Virusurile pot produce lezarea celulelor beta printr-o varietate de mecanisme:

- infectarea celulelor beta, cauzând moartea acestora;
- încorporarea proteinelor virale, cu inducerea unei reacții imune îndreptate împotriva acestora;
- infecția virală poate altera direct funcția celulelor sistemului imun.

Factorii alimentari

Incidența DZ tip 1 este invers corelată cu alimentația la sân. Laptele de vacă, ca urmare, a fost propus ca un factor etiologic. Anticorpi împotriva albuminelor bovine au fost observați la pacienții recent diagnosticați. Aceşti anticorpi prezintă o reacție încrucişată cu un peptid beta pancreatic, denumit p69. Acest peptid nu este în mod normal prezent pe suprafața celulelor beta, dar poate fi în anumite condiții (ex. infecții intercurente).

Factorii toxici

Un sindrom clinic care include cetoacidoza diabetică a fost observat la pacienții care au ingerat accidental sau deliberat otravă folosită pentru distrugerea rozătoarelor (Vacor). Diabetul care apare după ingestia acestui produs este caracterizat printr-un deficit sever de insulină şi o necroză extensivă a celulelor beta.

MECANISMELE DISTRUGERII CELULELOR BETA

Tulburarea imunității umorale

Mai multe tipuri de anticorpi (Ac) au fost evidențiați la pacienții cu DZ tip 1: anticorpi anticelule beta, anticorpi antiinsulină.

Anticorpi anticelule beta

S-a evidențiat prezența în sânge a anticorpilor (Ac) anticelule beta la 70-80% din pacienții cu DZ tip 1. Aceşti Ac dispar şi uzual nu mai sunt detectați la un an de la diagnostic. Importanța lor în patogenia DZ tip 1 este incertă. Au fost evidențiați în DZ experimental indus cu streptozotocină şi în cel produs de virusuri.

Anticorpi antiinsulină

Anticorpi îndreptați împotriva insulinei au fost de asemenea evidențiați în DZ tip 1 la circa 30-60% dintre pacienți, în special la cei mai tineri. Ei par să apară târziu, atunci când procesul de distrugere a celulelor beta este deja declanşat.

Alți anticorpi depistați la pacienții cu DZ tip 1 sunt dirijați împotriva antigenelor de suprafață ai celulelor beta, contra pro-insulinei, contra receptorului de insulină, contra carboxi-peptidazei H.

Tulburările imunității celulare

Limfocitele izolate din serul pacienților cu DZ tip 1 au produs fenomene de insulită la şoarecii cu deficiență de limfocite T. Aceste fenomene sugerează rolul important al imunității mediate celular în producerea leziunii celulare beta pancreatice.

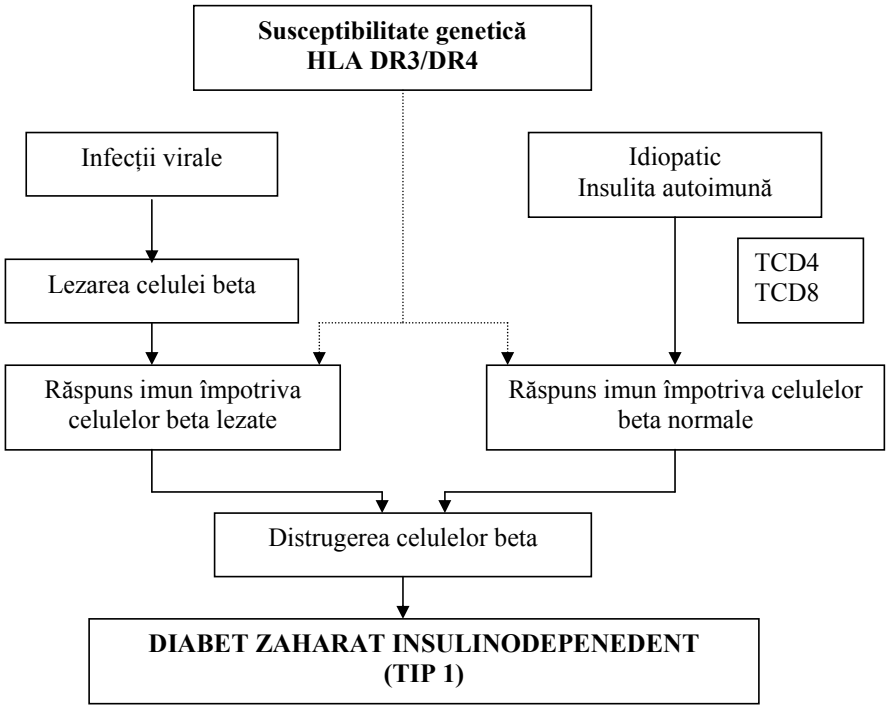


Fig. 6. **Patogenia diabetului zaharat insulinodepenedent (tip 1)**

Tulburările imunității mediate celular în DZ tip 1 par a avea la bază o activare inadecvată a celulelor T helper 1. Citokinele astfel eliberate au un efect toxic asupra

celulelor beta. Anticorpi împotriva acestor citokine pot preveni evoluția ulterioară a DZ pe modele experimentale. Din contra, citokinele eliberate de celulele Th2 au efect protector. Activarea exagerată a celulelor Th1 şi scăderea producției de citokine a celulelor Th2, împreună cu activarea macrofagelor, celulelor T citotoxice şi celulelor NK induc lezarea celulelor beta pancreatice prin intermediul radicalilor liberi de oxigen, a radicalilor de NO, a celulelor citotoxice şi NK.

Factorii de mediu pot acționa ca factori declanşatori ai reacțiilor autoimune.

Evoluța DZ tip 1

Faza întâi cu o durată de ani de zile este reprezentată de susceptibilitatea genetică (markeri DR3/DR4 - 95%), cu masa celulelor beta intactă.

Faza a doua - presupune intervenția unor factori de mediu (virali, toxici sau alimentari) care pot modifica structura proteinelor din compoziția celulelor beta. Astfel ele pot deveni antigene şi în consecință împotriva lor vor fi produşi anticorpi ce vor distruge celula beta.

Faza a treia - cu durata de luni sau chiar ani, este reprezentată de răspunsul inflamator de natură imună al insulelor Langerhans. Se instalează astfel insulita. În această perioadă se evidențiază în ser markerii imunologici - Ac antiinsulinici, Ac anti GAD. Odată declanşat procesul autoimun, în acesta vor fi antrenate limfocitele, celulele natural killer, macrofagele şi mastocitele. Citokinele, şi în special IL1, TNFalfa şi IFgama sunt răspunzătoare de agresiunea asupra celulelor beta pancreatice, prin generarea radicalilor liberi.

Faza a patra - se caracterizează prin alterarea funcției secretorii a celulelor beta pancreatice, cu dispariția fazei secretorii precoce şi dispariția caracterului pulsator al eliberării de insulină.

Faza a cincea - caracterizată prin hipoinsulinismul absolut, distrugerea selectivă a mai mult de 85% din celulele beta pancreatice şi apariția DZ clinic manifest.

ETIOPATOGENIA DZ TIP 2

DZ de tip 2 sau DZ noninsulino-dependent (DZ tip 2) este de departe cel mai comun tip. Factorii genetici sunt mult mai importanți ca în DZ tip 1, deoarece printre gemenii monozigoți concordanța este de peste 90%. Contrar DZ tip 1, boala nu este legată de nici un antigen HLA, şi nu există nici o evidență că sunt implicate mecanisme autoimune.

Predispoziția genetică în DZ tip 2

Evidențele pentru o bază genetică a DZ tip 2 rezultă din studiile populaționale, pe gemeni monozigoți şi familii de diabetici. La *gemenii*

monozigoți, există o componentă genetică puternică. Rata de concordanță pentru DZ tip 2 este de aproape 100%.

Studiile familiale au investigat frecvența DZ tip 2 printre rudele de gradul I ale pacienților cu această tulburare. Din diferite studii, a reieşit că frecvența este de 30-40 % la frați şi acelaşi risc îl prezintă şi descendenții pacienților cu DZ tip 2. Dacă ambii părinți au diabet, riscul pentru diabet al descendenților este încă şi mai mare.

Factorii de mediu în DZ tip 2

Factorii de mediu contribuie într-o manieră importantă la patogenia DZ tip 2. Dintre aceştia mai importanți sunt obezitatea, sedentarismul, mediul intrauterin.

Obezitatea

Obezitatea se asociază cu DZ tip 2, deoarece țesutul adipos în exces creşte rezistența la insulină.

Sedentarismul

Exercițiul fizic protejează împotriva DZ tip 2. Deşi mecanismul prin care se realizează această protecție este încă neclar, se pare că exercițiul fizic creşte sensibilitatea la insulină.

Mediul intrauterin

S-a observat că DZ tip 2 şi scăderea toleranței la glucoză se întâlnesc mai frecvent la pacienți a căror greutate la naştere şi la 12 luni de viață a fost mică. Mecanismul acestei influențe intrauterine este încă nesigur, deşi deficitul în nutriente (în special aminoacizi) a fost observat că produce la animale scăderea toleranței la glucoză, scăderea rezervelor de insulină în celulele beta şi insulinorezistență mai târziu în viață.

Alți factori de risc pentru DZ de tip 2:

- vârsta peste 45 ani
- identificarea anterioară a unei modificări a glicemiei pe nemâncate sau alterării toleranței la glucoză
- istoric de DZ gestațional sau naşterea de copii cu greutate mai mare de 4500 g
- hipertensiune arterială
- nivelul HDL□35 mg/dl şi/sau trigliceride□250 mg/dl

PATOGENIA DZ TIP 2

În patogenia DZ tip 2 contribuie în mod variabil doi factori: insulino-rezistența şi insulino-deficiența (Fig. 7).

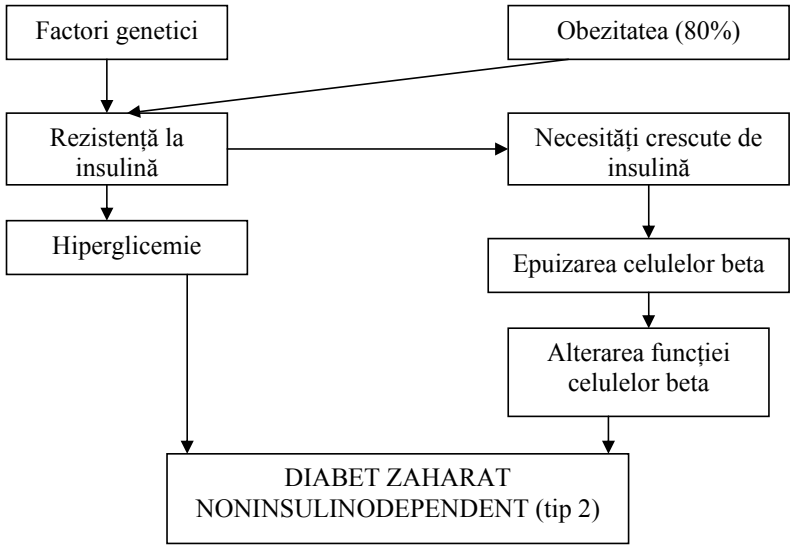


Fig. 7**. Patogenia diabetului zaharat de tip 2**

a. Insulino-rezistența

Reprezintă o scădere a efectului insulinei la nivelul celulelor insulino-dependente (în special de la nivel muscular şi hepatic). Aceasta va cauza o reducere a utilizării glucozei şi o producție hepatică crescută, conducând la hiperglicemie.

Rezistența la insulină este relativă, deoarece nivelurile supranormale de insulină pot duce la normalizarea glicemiei. Utilizarea glucozei de către celulele insulin-independente nu este scăzută.

Peste 80% din pacienții cu DZ tip 2 sunt obezi. Acest lucru este semnificativ, deoarece rezistența la insulină este, în parte, un efect al obezității. Obezitatea acestor pacienți este de tip android, adică se caracterizează prin depunerea perivisceralã a grăsimii. Această obezitate viscerală este asociată cu o rezistență periferică la acțiunea insulinei. Pentru explicarea acestei legături, una dintre ipoteze este că țesutul adipos visceral prezintă o mai mare activitate metabolică, cu lipoliză crescută şi eliberare exagerată de acizi graşi liberi în sistemul port. Aceşti acizi graşi liberi favorizează insulinorezistența la nivel hepatic printr-o diminuare a clearance-ului de insulină, stimularea gluconeogenezei şi inhibarea glicogenolizei; la nivel muscular, prin inhibiția competitivă în captarea glucozei.

Toleranța la glucoză a pacienților obezi cu DZ tip 2 se ameliorează semnificativ odată cu scăderea în greutate.

Baza moleculară a rezistenței la insulină include defecte la nivel de prereceptor, la nivel de receptor, sau postreceptor.

Defecte la nivel de prereceptor:

- sinteza de insulină anormală;
- degradarea crescută a insulinei;

Defecte la nivel de receptor:

- scăderea numărului de receptori;
- scăderea sensibilității insulinei față de receptor;

Defecte la nivel de postreceptor (anomalia este situată în interiorul celulei):

- alterarea transportorilor glucozei;
- defecte enzimatice intracelulare implicate în metabolismul intermediar.

b. Insulino-deficiența

A doua tulburare care contribuie la apariția DZ tip 2 este dereglarea secreției de insulină, care este întârziată sau relativ insuficientă. La debutul DZ tip 2, secreția insulinei pare să fie normală şi nivelele insulinemiei plasmatice nu sunt scăzute, ci din contră crescute, datorită coexistenței insulino-rezistenței.

În producerea acesteia par a fi implicate acumularea de trigliceride în pancreas secundar creşterii cronice a concentrației de acizi graşi liberi şi a trigliceridelor plasmatice, ceea ce conduce la fenomenul de *lipotoxicitate*, dar şi fenomenul de *glucotoxicitate*, cu diminuarea insulino-secreției în condițiile hiperglicemiei cronice.

Oscilațiile normale ale secreției de insulină sunt modificate, cu blocarea fazei rapide de eliberare a insulinei, în timp ce cea de a doua fază este intactă.

Tabel VI: **Principalele diferențe clinice, genetice şi patogenice între DZ de tip 1 şi DZ de tip 2**

	DZ de tip 1	**DZ de tip 2**
Clinic	Debut sub 20 ani Greutate normală sau scăzută Scăderea insulinemiei Anticorpi antiinsulari prezenți Cetoacidoză - frecventă	Debut după 30 ani Obezitate Insulinemia normală sau crescută Fără anticorpi antiinsulari Cetoacidoză - rară
Genetic	Concordanță de 50% la gemeni	Concordanță de 90-100% la gemeni
Patogenie	Autoimunitate Mecanisme imunopatologice Deficiență severă de insulină	Insulino-rezistență Deficiență relativă a insulino-secreției
Celule insulare (celule beta pancreatice)	Insulită precoce Atrofie şi fibroză pancreatică marcată	Fără insulită Atrofie focală şi depozite amiloide

DZ gestațional

Viitoarea mamă nu are antecedente de boală, dar este prezentă insulino-rezistența, care este în relație cu modificările metabolice asociate cu ultimul trimestru al sarcinii; cresc necesitățile de insulină, putând apare hiperglicemia şi alterarea toleranței la glucoză. Nou-născutul are o greutate mare la naştere şi poate avea malformații congenitale (cardiovasculare, neurologice). Este posibil, de asemenea, avortul, spontan sau decesul precoce postapartum.

ASPECTE CLINICE ALE DZ

În evoluția DZ există o serie de semne clinice premonitorii care atrag atenția medicului practician:

- foame intensă, **polifagie**
- sete, uscăciunea gurii, **polidipsie**
- **poliurie**
- **pierdere în greutate**
- slăbiciune, palpitații

DZ tip 1 - debutează în copilărie sau adolescență, cu 4 simptome majore: polidipsia, polifagia, poliuria, pierdere în greutate. În unele cazuri poate debuta prin comă inaugurală.

DZ tip 2 - debutează după vârsta de 40 ani, având frecvența egală la ambele sexe şi incidența de 80% la obezi şi de 20% la normoponderali sau slabi.

Fiziopatologia manifestărilor clinice majore din DZ

Polidipsia - nevoia de a ingera o cantitate mare de lichide; în condiții de hiperglicemie, creşte volumul lichidelor din spațiul extracelular cu deshidratare intracelulară consecutivă, care explică uscăciunea mucoasei bucale şi senzația intensă de sete. Scad, de asemenea, Na^+ şi Cl^- din spațiul extracelular prin diluție, şi prin schimbul la nivelul membranei celulare (Na^+ intră în celulă, în timp ce K^+ iese).

Poliuria - este consecința diurezei osmotice. Glucoza (G) apare în urină în momentul în care este depăşită capacitatea de reabsorbție a ei la nivelul tubilor contorți proximali (pragul renal de reabsorbție a G este de 180 mg/dl).

Polifagia - este consecința deficitului de glucoză. Pentru a suplea acest deficit, organismul apelează la rezervele de proteine şi de lipide. Creşte, asfel,

catabolismul proteinelor, creşte aminoacidemia, creşte lipoliza cu apariția senzației de foame şi a scăderii ponderale. Centrul foamei şi al sațietății este situat la nivel hipotalamic. Diferența dintre cantitatea de glucoză din sângele arterial şi cel venos (delta glucoza) reprezintă elementul principal în reglarea nervoasă a senzației de foame. În diabetul zaharat, datorită scăderii insulinei (necesară pentru transportul glucozei), delta glucoza este mică, ceea ce face ca centrul foamei să fie stimulat permanent şi bolnavul să ingere o cantitate mare de alimente.

Pierderea în greutate - este datorată pierderii de grăsimi şi proteine care sunt catabolizate în locul glucozei, precum şi deshidratării.

Pe lângă aceste simptome majore, bolnavii mai prezintă adinamie, scăderea libidoului, prurit genital, rubeosis diabetica (roşeața discretă a pometților).

COMPLICAȚIILE ACUTE ALE DZ

Complicațiile acute ale DZ sunt reprezentate de comele diabetice hiperglicemice sau hipoglicemice.

Come hiperglicemice :

- cetoacidoza diabetică
- coma hiperosmolară noncetonică

Cetoacidoza diabetică este întâlintă predominant la pacienții cu DZ de tip 1, în timp ce coma hiperosmolară noncetonică apare la pacienții cu DZ de tip 2. ambele sunt asociate cu insulino-deficiența, scăderea volemiei şi alterarea statusului mental.

FIZIOPATOLOGIA COMEI DIABETICE CETOACIDOZICE

Sunt stări de acidoză metabolică induse prin creşterea producerii de corpi cetonici şi acumularea lor în sânge. Apar în general în urma nerespectării regimului alimentar, a întreruperii tratamentului sau, cel mai adesea, în cursul maladiilor intercurente febrile (infecții), eforturi fizice violente sau stresului psihic.

Datorită incapacității organismului diabetic de a-şi asigura nevoile energetice prin utilizarea glucozei, se intensifică arderile lipidelor şi proteinelor, ceea ce determină producerea exagerată a corpilor cetonici. Se declanşează astfel acidoza metabolică, care scade rezerva alcalină şi stimulează centrii respiratori (respirația Kussmaul). Corpii cetonici sunt în parte eliminați prin plămâni şi prin rinichi. Epuizarea rezervei alcaline este urmată de scăderea pH-ului sanguin, ce poate ajunge sub 7. Această acidoză extremă provoacă coma cetoacidozică a diabeticului (Fig. 8).

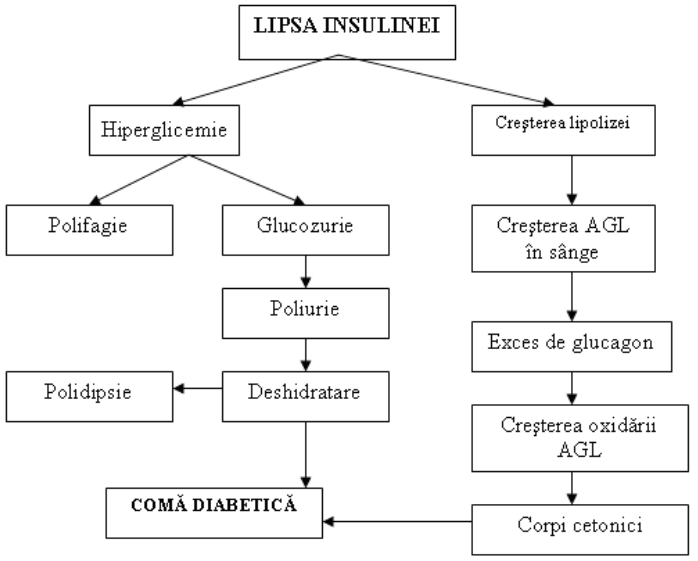


Fig 8. **Mecanismul comei cetoacidozice**

ASPECTE CLINICE ŞI BIOLOGICE

Apare la bolnavii cu DZ tip 1, dar poate surveni şi la bolnavii tratați anterior cu medicație orală sau numai cu dietă.

Examenul fizic arată un bolnav deshidratat, cu tegumente uscate, fără turgor, cu hipotonia globilor oculari şi hipotonie musculară.

Examenul biochimic se caracterizează prin:

- **hiperglicemie**;
- acidoză metabolică;
- tulburări hidroelectrolitice;
- tulburări ale metabolismului lipidic şi proteic.

Acidoza metabolică - supraproducția de acetilCoA, consecință a catabolismului exagerat al lipidelor în lipsa insulinei, intensifică sinteza corpilor cetonici la nivelul celulei hepatice, cu creşterea nivelului lor plasmatic (normal concentrația = 0.5 mEq/l).

Corpii cetonici sunt acizi puternici (sunt aproape complet ionizați la pH normal). Creşterea concentrației lor plasmatice face să crească concentrația ionilor de H^+ şi aceasta determină scăderea pH-ului sangvin (acidoza).

În condițiile acidozei metabolice, concentrația crescută a ionilor de H^+ stimulează centrii respiratori, creşte ventilația pulmonară şi scade P_{CO2} în sânge. În coma diabetică, hiperventilația pulmonară îmbracă aspectul respirației

Kussmaul (inspirație profundă, urmată de o scurtă pauză în inspir forțat şi un expir scurt căruia îi survine o nouă pauză). Pe de altă parte, hiperventilația pulmonară antrenează pierderi de apă la nivelul plămânilor, care accentuează deshidratarea şi tendința la creşterea osmolarității plasmatice.

FIZIOPATOLOGIA COMEI HIPEROSMOLARE NONCETOACIDOZICE

Sunt mai frecvente la pacienții vârstnici care au DZ de tip 2. Insulino-deficiența şi aportul inadecvat de lichide constituie cauzele principale. Pot fi precipitate de o afecțiune gravă (ex. infarct miocardic, sepsis, pneumonie), aport redus de lichide sau anumite medicamente (diuretice tiazidice, medicație corticosteroidă, fenitoin).

Insulino-deficiența creşte producția de glucoză şi afectează utilizarea glucozei la nivelul muşchilor scheletici. **Hiperglicemia** consecutivă determină diureză osmotică (**poliurie**), pierderi lichidiene şi hipovolemie. Dezechilibrele electrolitice asociate pot cauza alterarea statusului mental, letargie, obnubilare, şi chiar comă. Sunt prezente grețurile, vărsăturile şi durerile abdominale (Fig. 9).

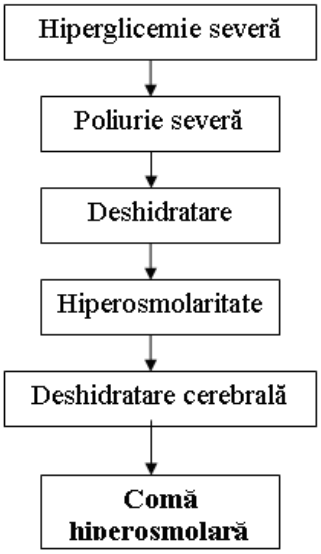


Fig 9. **Patogenia comei diabetice hiperosmolare**

Se caracterizează prin:

- hiperglicemie severă > 600 mg/100 ml
- hiperosmolaritate plasmatică > 340mOsm/l

- absența cetoacidozei
- apariția pe un teren diabetic.

Etiopatogenie

Coma hiperosmolară este datorată asocierii unei condiții ce conduce la deshidratare, la un pacient diabetic care prezintă tulburări ale senzației de sete.

Factori care cresc glicemia:

- deficitul de insulină
- întreruperea medicației
- diuretice
- propranolol
- medicație corticosteroidă

Factori care produc deshidratare:

- diuretice
- diaree gravă
- lipsa senzației de sete (prin ateroscleroză cerebrală)

La un diabetic, cele două categorii de factori se pot asocia.

FIZIOPATOLOGIA COMEI HIPOGLICEMICE

Apare la pacienții cu diabet tip 1 insulino-dependent. Factorul de risc este reprezentat de o greşeală de tratament, constând în aport mare de insulină şi redus de hidrocarburi.

Spre deosebire de coma diabetică cetoacidozică (hipeglicemică), coma hipoglicemică este hipotonă şi umedă. Debutul este zgomotos cu senzație de foame imperioasă, tremurături, transpirație, agitație neuropsihică, convulsii.

La examenul fizic, se constată un bolnav cu tegumente umede, cu reflexe osteotendinoase şi cutanate vii, globi oculari hipertoni.

Biochimic se constată glicemie egală sau mai mică de 60 mg/dl, iar glucozuria şi corpii cetonici sunt absenți.

Prezența semnului Babinski într-o comă diabetică tratată cu insulină arată că subiectul a intrat în comă hipoglicemică.

COMPLICAȚIILE CRONICE ALE DZ

Complicațiile cronice ale DZ afectează mai multe organe şi sisteme. Riscul dezvoltării complicațiilor cronice diabetice depinde de durata şi de nivelul hiperglicemiei.

Complicațiile cronice ale DZ pot fi divizate în 2 grupe: **vasculare** (angiopatie) şi **nonvasculare** (gastropareză, disfuncții sexuale, modificări tegumentare). Complicațiile vasculare pot fi de asemenea grupate în **microvasculare - microangiopatie** (retinopatie, neuropatie şi nefropatie) şi **macrovasculare - macroangiopatie** (boală coronariană, boală vasculară periferică, afectare aterosclerotică cerebrovasculară)

Mecanismele complicațiilor cronice diabetice

Există patru teorii majore care explică modul în care hiperglicemia poate conduce la dezvoltarea complicațiilor cronice:

1. Glicozilarea proteinelor

Glicozilarea proteinelor se poate face pe 2 căi diferite: glicozilare enzimatică şi neenzimatică.

Glicozilarea neenzimatică - procesul prin care glucoza se ataşează la grupările amino ale proteinelor, fără mediere enzimatică, proces denumit şi glicare.

Reacția de glicare afectează atât proteinele cu viață scurtă, cât şi pe acelea cu viață lungă. Produşi Maillard (produşi de glicozilare avansată) formează numai proteinele cu viață lungă, cum sunt colagenul, albumina, elastina, proteinele cristalinului şi ale tecii de mielină, hemoglobina.

Glicozilarea neezimatică este proporțională cu nivelul glucozei din sânge. În condiții de hiperglicemie, valoarea Hb glicozilate (Hb A_{1c}) poate creşte, reflectând o creştere a concentrației de glucoză din sânge pe parcursul ultimelor 2- 3 luni (deoarece durata de viață a hematiilor este de aproximativ 120 zile), care au precedat controlul.

Glicozilarea albuminei modifică legarea sa de membrana bazală a endoteliilor vasculare, participând la trecerea lor excesivă în spațiul extracelular sau în urina finală.

Glicozilarea lipoproteinelor scade catabolismul LDL şi accelerează catabolismul HDL, tulburări care pot explica în parte apariția modificărilor macroangiopatice. De asemenea, proteinele glicozilate sunt mai susceptibile la stresul oxidativ.

Glicozilarea enzimatică. Glicozilarea enzimatică a proteinelor care conțin acid sialic scade încărcarea electronegativă a acestora cu multiple consecințe.

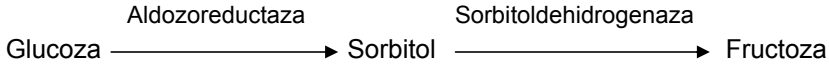
La nivelul glomerulului renal, diminuă respingerea fiziologică față de albuminele plasmatice, crescând pierderea lor prin urină.

La nivelul vaselor sistemice, scăderea electronegativității endoteliului va duce la creşterea adezivității plachetare sau proteice.

La nivelul nervilor sau cristalinului, glicozilarea proteinelor poate fi răspunzătoare de apariția neuropatiei diabetice, a cataractei.

2. Creşterea metabolizării glucozei pe **calea poliol**, ceea ce cauzează disfuncţii celulare.

Activarea căii poliol - această cale nu necesită prezența insulinei, fiind o cale alternativă de metabolizare a glucozei în condiții de hiperglicemie. Necesită prezența obligatorie la nivel tisular a celor 2 enzime: aldozo-reductaza şi sorbitol dehidrogenaza, enzime ce se găsesc în celulele nervoase Schwann, celulele endoteliale, cristalin, glomerul renal, epiteliu retinian şi insulele Langerhans.



Producția excesivă de sorbitol şi fructoză, substanțe osmotic active, va avea ca efect acumularea apei în structurile respective, cu producerea degenerescenței hidropice a celulei. Consecințele acumulării produşilor căii poliol: alterarea fluxurilor nervoase □ scăderea vitezei de conducere nervoasă şi diminuarea sensibilității periferice a diferiților receptori; instalarea proteinuriei; retinopatia şi cataracta.

3. **Creşterea formării de diacilglicerol**, conducând la:

- Funcționarea anormală a enzimelor celulare, prin activarea anumitor izoforme ale protein kinazei (ex. PKC alterează transcripția unor proteine din celulele endoteliale şi neuroni)
- Creşterea factorilor de creştere (ex. factorul de creştere endotelială vascular, TGF-β, PDGF, factorul de creştere epidermică)

4. **Stresul oxidativ şi generarea de radicali liberi** pot fi de asemenea implicate în producerea complicațiilor cronice diabetice. În condiții de hiperglicemie, are loc o activare a procesului de autooxidare a glucozei, ceea ce duce la formarea de radicali liberi extrem de reactivi.

MICROANGIOPATIA DIABETICĂ

Retinopatia diabetică

Retinopatia diabetică poate fi clasificată în 2 stadii:

Retinopatia diabetică nonproliferativă – apare tardiv şi se caracterizează prin modificări ale calibrului venelor, anomalii microvasculare şi formare de numeroase microanevrisme şi hemoragii.

Mecanismele fiziopatologice implică:

- Pierdere de pericite retiniene
- Creşterea permeabilității vaselor retiniene
- Alterări ale fluxului sangvin retinian
- Anomalii ale microvascularizației retiniene

Rezultatul acestor modificări este reprezentat de o ischemie cronică retiniană.

Retinopatia diabetică proliferativă – se caracterizează prin apariția neovascularizației la nivelul nervului optic şi/sau maculei optice, ca răspuns la hipoxia retiniană. Aceste vase de neoformație sunt fragile şi se pot rupe cauzând hemoragii vitroase, fibroză şi chiar desprinderea retinei.

Nefropatia diabetică

Există 3 grupe de factori implicați în patogenia nefropatiei diabetice (NFD):

- Interacțiunea factorilor solubili (ex. factori de creştere, angiotensina II, endotelina)
- Alterări hemodinamice în microcirculația renală (ex. hiperfiltrare glomerulară, creşterea presiunii capilare glomerulare)
- Modificări structurale la nivelul glomerulilor (ex. creşterea matricei extracelulare, îngroşarea membranei bazale glomerulare, fibroză)

Creşterea perfuziei glomerulare şi hipertrofia renală apar din primii ani de evoluția a DZ. După aproximativ 5 ani, apar modificările structurale, iar după încă 5-10 ani apare microalbuminuria (microalbuminuria incipientă = 30-300 mg/dl şi microalbuminuria evidentă □ 300 mg/dl albumină în urina din 24 ore). De asemenea, tensiunea arterială creşte.

Există câteva diferențe între nefropatia din DZ de tip 1 şi cea din DZ de tip 2:

- În DZ de tip 1, microalbuminuria este un predictor important al progresiei şi ireversibilității modificărilor, în timp ce în DZ de tip 2, ea este un factor mai puțin predictiv pentru progresie;
- Hipertensiunea arterială (HTA) este mai frecvent asociată cu DZ de tip 2;
- In DZ de tip 2, albuminuria poate fi datorată şi unor factori fără relație cu DZ (ex. insuficiența cardiacă congestivă, HTA)

Neuropatia diabetică

Apare la aproximativ 50% dintre diabeticii cu evoluție lungă şi afectează atât sistemul nervos autonom cât şi cel somatic; se manifesta sub diferite forme:

- **Polineuropatia** – se manifestă prin hiperestezie, parestezii, durere, pierderea sensibilității. Debutează la nivelul memebrelor inferioare şi avansează proximal. Pe măsură ce neuropatia progresează, durerea poate să dispară.
- **Poliradiculopatia** – este un sindrom caracterizat prin dureri atroce în aria de distribuție a uneia sau mai multor rădăcini nervoase şi poate fi acompaniată de tulburări motorii.

- **Mononeuropatia** – disfunctie izolata a nervilor craniali sau periferici care evolueaza cu durere si tulburari motorii.
- **Neuropatia autonomă** – poate implica mai multe sisteme: cardiovascular (tahicardie de repaus, hipotensiune ortostatică, moarte subita), gastrointestinal, genitourinar şi metabolic. Poate reduce eliberarea hormonilor de contrareglare, conducând la incapacitatea de a sesiza hipoglicemia.

Disfuncțiile gastrointestinale diabetice

Neuropatia diabetică autonomă, în special disfuncția parasimpatică, împreună cu hiperglicemia, pot cauza tulburări ale motilității şi funcției gastrointestinale:

- Gastropareza – conduce la întârzierea evacuării gastrice, cauzând grețuri, vărsături, anorexie, senzație precoce de sațietate;
- Afectarea motilității intestinului subțire şi gros – conduce la diaree, alternând cu constipație;
- Disfuncții esofagiene – de obicei asimptomatice.

Disfuncțiile genitourinare diabetice

Neuropatia diabetică autonomă poate determina de asemenea şi disfuncții genitourinare:

- Incapacitatea de a sesiza umplerea vezicii urinare şi insuficiența golirii complete, incontinență urinară, infecții recurente ale tractului urinar
- Disfuncții erectile
- Disfuncții sexuale feminine (reducerea libidoului, reducerea lubrifierii vaginale, dispareunie)

MACROANGIOPATIA DIABETICĂ

Afectarea cardiovasculară diabetică

Afectarea cardiovasculară este determinată predominant de procesul accelerat de ateroscleroză din DZ şi include:

- Afectarea arterială periferică – arteriopatia obliterantă a membrelor inferioare
- Boala coronariană ischemică – ischemia silențioasă, angina pectorală stabilă de efort, infarctul miocardic, moartea subită
- Insuficiența cardiacă (cardiomiopatia diabetică) – datorată aterosclerozei, HTA şi disfuncției celulare miocardice secundară hiperglicemiei cronice.

Disfuncții imune

DZ induce disfuncții ale celulelor implicate în inflamație şi fagocitoză, care vor favoriza producerea infecțiilor (ex. pneumonii, infecții ale tractului urinar, infecții ale pielii etc.). Hiperglicemia favorizează de asemenea colonizarea şi creşterea microorganismelor.

Disfuncții dermatologice

Principalele manifestări sunt:

- Ulcerații ale pielii
- Dermopatia diabetică (papule pretibiale pigmentate)
- Acanthosis nigricans (plăci hiperpigmentate la nivelul gâtului sau suprafețelor de extensie)
- Lipoatrofie şi lipohipertrofie la locul de injectare a insulinei
- Ingroşarea pielii, prurit

III. PATOGENIA SINDROAMELOR HIPOGLICEMICE

Hipoglicemia este un sindrom cu manifestări clinice polimorfe, predominant neuropsihice, induse de scăderea concentrației sanguine a glucozei sub 50 mg/dl la bărbați şi sub 40 mg/dl la femei.

Hipoglicemiile pot fi clasificate astfel:

- hipoglicemii a jeun - cele care survin după mai mult de 5 ore de la ultima masă, sugerând de regulă o cauză organică;
- hipoglicemii postprandiale - sunt cele care survin în primele 5 ore ce urmează unei mese - aşa numitele hipoglicemii funcționale;
- hipoglicemii induse - prin insulină, sulfonilureice, alcool.

Două mecanisme par a fi răspunzătoare în principal de instalarea hipoglicemiei: predominența mecanismelor hipoglicemiante (hiperinsulinismul, hipersensibilitatea la leucină) şi insuficiența mecanismelor hiperglicemiante.

Excesul mecanismelor hipoglicemiante

Hipoglicemia prin hiperinsulinism poate fi de cauză endogenă sau exogenă. Hiperinsulinismul endogen la rândul său poate fi *funcțional* sau *organic*.

Hiperinsulinismul endogen funcțional sau reactiv poate apare față de hiperglicemii ce se produc la bolnavii cu gastroenteroanastomoză.

Hiperinsulinismul endogen organic se întâlneşte la pacienții cu tumori benigne sau maligne pancreatice, secretante de cantități mari de insulină (insulinoame) sau substanțe insulin-like.

Hiperinsulinismul exogen poate fi consecința administrării unei doze prea mari de insulină (voluntar sau involuntar) la un pacient diabetic sau omiterii consumului unei mese după administrarea insulinei.

Insuficiența mecanismelor hiperglicemiante

Priveşte alterarea procesului de glicogenoliză, dar, mai ales, de gluconeogeneză hepatică.

- Deficiențe hormonale. Scăderea gluconeogenezei se întâlneşte în deficiențele hormonale din boala Addison (lipsa de cortizol), în hipopituitarism (lipsa de ACTH).
- Afecțiunile hepatice grave: necroza hepatică acută virală sau toxică în care este scăzută inactivarea insulinei.
- Hipoglicemiile induse medicamentos: pot fi iatrogene şi artificiale.
- Hipoglicemiile induse de consum crescut de alcool. Cei mai vulnerabili sunt alcoolicii cronici denutriți. La aceştia acționează un cumul de factori:
  - reducerea glicogenolizei prin lipsa de glicogen hepatic sau inhibarea eliberării sale;
  - creşterea consumului periferic de glucoză.

ASPECTE CLINICE

Manifestările de neuroglicopenie (scăderea glugozei la nivelul neuronilor) depind de integritatea structurală şi funcțională a țesutului cerebral, de starea circulației cerebrale, de rapiditatea scăderii glicemiei şi de durata acesteia.

În cazul unei *scăderi rapide* a glicemiei, este stimulată secreția tuturor hormonilor hiperglicemianți şi, în special, a catecolaminelor, nivelul adrenalinei şi noradrenalinei crescând progresiv.

Aceste creşteri ale secreției de catecolamine preced creşterea semnificativă ulterioară a secreției de glucagon, cortizol, somatotrop.

Catecolaminele activează glicogenoliza şi cresc eliberarea hepatică de G, cresc eliberarea de AGL şi glicerol, ultimul putând servi ca precursor al gluconeogenezei.

Eliberarea rapidă şi în cantitate mare a catecolaminelor se manifestă clinic prin simptome adrenergice: transpirații reci, tremurături, paloare, tahicardie, palpitații, parestezii periorale, anxietate şi iritabilitate.

Dacă *hipoglicemia se instalează lent,* în câteva ore, semnele sunt în general de tip cerebral, traducând neuroglicopenia – inițial cu cefalee, lipsa atenției, somnolență, amnezie, confuzie, convulsii şi în final coma.

Glucoza fiind principalul substrat energetic al SNC, deficitul de glucoză va avea efectele hipoxiei.

Coma hipoglicemică este de intensitate variabilă. În cele mai multe cazuri, este o comă profundă, cu abolirea completă a stării de conştiență. Intervenția terapeutică urgentă poate duce la revenirea completă a bolnavului; în caz contrar, se pot instala leziuni grave ale SN şi chiar moartea.

Capitolul 7.

FIZIOPATOLOGIA TULBURĂRILOR METABOLISMULUI ACIDO-BAZIC

I. NOȚIUNI INTRODUCTIVE

1. Reglarea concentrației de H^+

Întrucât cantități variate de acizi şi baze intră în sânge din alimentele absorbite sau din catabolismul principiilor nutritive, sunt necesare o serie de mecanisme pentru neutralizarea sau eliminarea acestor substanțe. Protonii sunt foarte toxici pentru organism, pentru că ei se pot lega de proteine şi astfel pot să le modifice forma şi funcția.

Activitatea optimă a numeroase reacții enzimatice este posibilă doar la un pH normal, **pH**-ul reprezentând **logaritmul negativ al concentrației ionilor de hidrogen**. Atunci când pH-ul suferă variații importante, apar tulburări ale metabolismului celular, permeabilității membranare sau ale echilibrului hidroelectrolitic. Valorile pH-ului sub 7 sau peste 8 sunt incompatibile cu viața.

PH-ul normal al fluidelor mediului extracelular este de **7,38-7,42**.

Pentru a regla concentrația protonilor la nivel extracelular, organismul apelează la:

- sisteme tampon
- aparat respirator pentru eliminarea de CO_2
- rinichi pentru eliminarea de protoni.

Sistemele tampon

Termenul de tampon descrie o substanță chimică care minimizează modificările de pH ale unei soluții, modificări produse prin adăugarea unui acid sau unei baze. Un sistem tampon este o combinație de acid slab şi sarea sa alcalină (sau o bază slabă şi sarea sa acidă).

Patru sisteme tampon mențin constant pH-ul în organism:

- Bicarbonat/Acid carbonic ($NaHCO_3$ şi H_2CO_3)
- Fosfat disodic/Fosfat monosodic (Na_2HPO_4 şi NaH_2PO_4)
- Hemoglobină/Oxihemoglobină
- Proteină/Proteinat

Sistemul bicarbonat-acid carbonic este cel mai important cantitativ în organism şi acționează în special în sectorul extracelular. Limita eficacității sistemului bicarbonat este dată de cantitatea sa inițială. Numai atunci când tot bicarbonatul a fost utilizat, sistemul nu mai are capacitate de tamponare. Astfel, statusul acido-bazic al unui pacient este evaluat prin determinarea bicarbonatului seric.

Asocierea ionilor de hidrogen cu ionul bicarbonat (HCO_3^-) se produce rapid, dar disocierea acidului carbonic la dioxid de carbon şi apă se produce foarte lent. Reacția este accelerată de o enzimă, anhidraza carbonică (AC), care se găseşte în special unde această reacție este mai necesară, şi anume, în eritrocite şi în rinichi. Tamponarea sângelui prin sistemul bicarbonat înlătură eficient ionii de hidrogen, cu prețul consumului de bicarbonat. Dioxidul de carbon format poate fi eliminat prin plămâni, iar apa rezultată se amestecă cu depozitul de apă al organismului. Sectorul extracelular (EC) conține o mare cantitate de bicarbonat (aproximativ 24 mmol/l), dar dacă H^+ încep să crească, concentrația plasmatică de bicarbonat scade pe măsură ce sistemul neutralizează sarcina acidă.

Următoarea reacție descrie componentele sistemului bicarbonat/acid carbonic şi relațiile dintre ele:

$$CO_2 + H_2O \xrightarrow{AC} H_2CO_3 \rightleftharpoons H^+ + HCO_3^-$$

Această ecuație evidențiază că nivelul ionilor H^+ depinde de concentrația de bicarbonat (HCO_3^-) din mediul EC şi de dioxidul de carbon dizolvat în sânge (P_{CO2}). Acidemia (creşterea H^+) se produce fie când scade bicarbonatul, fie când creşte P_{CO2}. Invers, alcalemia (scăderea H^+) se produce fie când creşte bicarbonatul, fie când scade P_{CO2}. Astfel, **H^+, HCO_3^- şi P_{CO2} sunt trei parametri care controlează statusul acido - bazic al sectorului EC**.

Partea stângă a ecuației reprezintă componenta *respiratorie* ($CO_2 + H_2O \rightleftharpoons H_2CO_3$). Componenta respiratorie este reglată de plămâni prin variațiile ventilației alveolare.

Partea dreaptă a ecuației reprezintă componenta *metabolică* ($H_2CO_3 \rightleftharpoons H^+ + HCO_3^-$). Această componentă este reglată în principal de rinichi.

Rolul plămânilor (reglarea CO_2)

Ventilația este componenta majoră a reglării P_{CO2}. Orice modificare în conținutul arterial al HCO_3^-, P_{CO2}, pH, P_{O2} sau prin stimularea mecanoreceptorilor pulmonari determină tulburări ale ventilației şi astfel ale P_{CO2} şi pH-ului.

O diminuare a ventilației (hipoventilație alveolară) conduce la o retenție de CO_2 şi, astfel, la o acidoză respiratorie, pe când o creştere a ventilației (hiperventilație alveolară), prin stimularea chemoreceptorilor sensibili (de exemplu la variațiile P_{O2}), provoacă o alcaloză respiratorie.

Rolul rinichilor (reglarea bicarbonatului)

Reglarea concentrației de bicarbonat este realizată de rinichi, care asigură atât reabsorbția HCO_3^- filtrat de către glomerulul renal, cât şi regenerarea ionilor HCO_3^- consumați, în cantitate egală cu cea consumată pentru tamponarea protonilor formați din metabolismul celular (60 mmol/zi). Ambele funcții sunt realizate prin secreția de protoni în lumenul tubular, la nivelul tubilor proximali prin schimbul Na^+/H^+, iar la nivelul tubilor distali prin pompa H^+-ATPază.

Principalele funcții ale rinichilor în balanța acido-bazică sunt:

1. reabsorbția şi regenerarea bicarbonatului
2. excreția zilnică a protonilor în exces.

2. Evaluarea echilibrului acido-bazic

În stare de echilibru, relația dintre componentele sistemului bicarbonat/ acid carbonic poate fi exprimată prin ecuația Henderson-Hasselbalch:

$pH = pK + \log [HCO_3^-] / [H_2CO_3]$

unde pK este constanta de disociere a acidului carbonic, $[HCO_3^-]$ este concentrația plasmatică a bicarbonatului şi $[H_2CO_3]$ este concentrația plasmatică a acidului carbonic.

Normal, raportul bicarbonat la acid carbonic este: **HCO_3^-□H_2CO_3 = 20□1**.

Ecuația Henderson-Hasselbalch poate fi reformulată: **pH-ul este proporțional cu raportul $[HCO_3^-] / P_{CO2}$**.

Tulburările de cauză metabolică ale balanței acido-bazice sunt cele în care inițial au loc modificări în concentrația bicarbonatului. De exemplu, o creştere a bicarbonatului provoacă o creştere a pH-ului, deci o *alcaloză metabolică.* O scădere a concentrației bicarbonatului duce la o scădere a pH-ului, ceea ce corespunde cu *acidoza metabolică* (tabelul VII).

Tulburările de cauză respiratorie ale balanței acido-bazice sunt cele în care se modifică primar concentrația dioxidului de carbon. O creştere a P_{CO2} determină scăderea pH-ului şi astfel o *acidoză respiratorie.* O scădere a P_{CO2} provoacă creşterea pH-ului, deci *alcaloză respiratorie* (tabel VII).

3. Răspunsul compensator la modificarea pH-ului

Dacă pH-ul este modificat printr-o tulburare acido-bazică, organismul răspunde imediat prin mecanisme compensatorii pentru a readuce pH-ul la normal. Atunci când funcția ventilatorie este compromisă, organismul încearcă să crească excreția de protoni pe cale renală. Acest mecanism este cunoscut ca fiind *compensarea renală* a tulburărilor acido-bazice de natură respiratorie. Compensarea renală se instalează lent.

Atunci când apar tulburări metabolice ale echilibrului acido-bazic, compensarea este posibilă prin intervenția plămânilor. Acest mecanism este denumit *compensare respiratorie* a tulburărilor echilibrului acido-bazic de natură metabolică. Compensarea respiratorie se realizează rapid.

Dacă compensarea este completă, pH-ul se întoarce în limite normale, deşi P_{CO2} şi HCO_3^- rămân anormale. Se spune atunci că tulburarea acido-bazică este **compensată**. Compensarea este deseori parțială, ceea ce înseamnă că pH-ul (respectiv H^+) nu a revenit în limitele domeniului de referință.

Astfel, pH-ul la un moment dat, în cursul unei tulburări acido-bazice, este consecința atât a severității cauzei primare, cât şi a eficienței mecanismelor compensatorii.

Tabel VII. **Tulburările echilibrului acido-bazic**

Tip de tulburare acido-bazică	**Cauza**	**Raportul bicarbonat-acid carbonic** (normal 20:1)	**Compensare**
Acidoză respiratorie	Hipoventilație (retenția CO_2)	Raport < 20:1	**Renală**:retenție de HCO_3; excreție de săruri acide; creşterea producției de amoniac
Alcaloză respiratorie	Hiperventilație (eliminare excesivă a CO_2)	Raport > 20:1	**Renală**: excreție de HCO_3^-; retenție de săruri acide
Acidoză metabolică	Retenție de acizi Pierderi de baze	Raport < 20:1	**Pulmonar**: hiperventilație **Renal**: ca în acidoza respiratorie
Alcaloză metabolică	Pierderi de acizi Retenție de baze Depleție de K^+	Raport > 20:1	**Pulmonar**: hipoventilație **Renal**: ca în alcaloza respiratorie

II. PATOGENEZA TULBURĂRILOR ACIDO-BAZICE

1. TULBURĂRILE DE CAUZĂ METABOLICĂ ALE ECHILIBRULUI ACIDO-BAZIC

ACIDOZA METABOLICĂ

În acidoza metabolică, tulburarea primară este reducerea concentrației de bicarbonat în lichidul extracelular.

Etiopatogeneza acidozei metabolice

Acidoza metabolică este produsă de una din următoarele 3 cauze:

1. Creşterea producției de acizi nevolatili;

2. Scăderea excreției de acid la nivel renal;

3. Pierderea de baze.

Bicarbonatul extracelular este redus prin reacția cu ionii de hidrogen sau, la pacienții care pierd baze, prin pierderea bicarbonatului prin urină sau materii fecale.

- Etiologia cea mai frecventă este **cetoacidoza diabetică**. Acidoza este datorată acumulării de cetoacizi (acid acetoacetic, acid beta-hidroxibutiric) care rezultă din oxidarea incompletă a acizilor graşi, ca urmare a carenței în insulină. Cetoacidoza poate fi semnul de debut al unui diabet zaharat sau poate fi datorată decompensării diabetului zaharat insulino-dependent, ca urmare a unei cauze subiacente (infecție, infarct miocardic);
- **Acidozele lactice** din stările de şoc şi de hipoxemie (acumulare de acid lactic sintetizat în timpul metabolismului anaerob);
- Intoxicațiile cu metanol sau aspirină;
- **Insuficiența renală** (acumulare de acizi endogeni care, în mod normal, sunt eliminați prin rinichi);
- Acidozele metabolice prin acumulare de HCl pot surveni în cursul ingestiei de acizi al căror anion este Cl^-, cum ar fi HCl, clorura de amoniu, lizină sau arginină;
- Acidozele metabolice prin **pierderi de baze**:
    - origine **extrarenală** (digestivă, cel mai frecvent în cursul diareelor masive);
    - origine **renală**, fie printr-un defect de reabsorbție a bicarbonatului filtrat de glomeruli, fie printr-un defect renal de regenerare a bicarbonatului consumat pentru a tampona sarcina acidă rezultată din metabolismul celular.

Mecanismele de compensare în acidoza metabolică

Răspunsul imediat la creşterea H^+ în acidoza metabolică este tamponarea în mediul extracelular de către bicarbonat, ceea ce duce la scăderea bicarbonatului plasmatic. Excesul de H^+ intră, de asemenea, în celule şi este tamponat de proteine şi fosfați (care furnizează 60% din capacitatea de tamponare). Pentru a menține electroneutralitatea, intrarea H^+ în celule este acompaniată de ieşirea K^+ în afara celulei. Astfel, potasiul seric creşte în condiții de acidoză.

Un al doilea mecanism care este activat în câteva minute de la debutul acidozei metabolice este reprezentat de **compensarea respiratorie**. Creşterea arterială a H^+ stimulează chemoreceptorii din sinusurile carotidiene, care la rândul lor vor determina stimularea centrului respirator, producând hiperventilație. În consecință, P_{aCO2} este scăzută, iar pH-ul este normalizat.

Deşi este lent, intrarea în acțiune necesitând câteva zile, răspunsul compensator renal realizează corecția finală a tulburării echilibrului acido-bazic.

Aspecte clinice şi de laborator

Semnele şi simptomele clinice ale acidozei metabolice sunt discrete şi pacientul este asimptomatic atât timp cât bicarbonatul nu scade sub 15 mEq/l. Respirația Kussmaul (profundă şi rapidă, indicând hiperventilația compensatorie) este mai evidentă în cetoacidoza diabetică.

Cele mai importante semne şi simptome ale acidozei metabolice se manifestă ca tulburări ale funcțiilor cardiovasculare, neurologice şi osoase. (tabel VIII).

Tabel VIII. **Semnele clinice şi de laborator în acidoza metabolică**

Semne/simptome	Investigații de laborator
SNC	pH < 7,35
• Letargie, comă	HCO_3^- < 22 mEq/l
Respirator	P_{aCO2} < 40 mm Hg
• Respirație Kussmaul	
Cardiovascular	
• Vasodilatație periferică	
• Hipotensiune posturală	
• Aritmii	
Gastrointestinal	
• Grețuri, vărsături	

ALCALOZA METABOLICĂ

Alcaloza metabolică se caracterizează prin creşterea primară a bicarbonatului seric, ceea ce duce la o creştere a pH-ului sangvin.

Etiopatogeneza alcalozei metabolice

Alcaloza metabolică apare atunci când este împiedicată excreția unei cantități importante de HCO_3^-.

Pentru a se ajunge la o alcaloză metabolică, este necesar ca o tulburare a filtrării glomerulare de HCO_3^-, reabsorbției proximale de HCO_3^- sau secreției distale de H^+, să împiedice excreția unei cantități importante de HCO_3^-.

Cauze de alcaloză metabolică:

- **Hipovolemia extracelulară** contribuie la menținerea alcalozei prin creşterea reabsorbției proximale de bicarbonat, ca urmare a hiperaldosteronismului secundar;

- **Aport excesiv de alcaline** la un pacient care are o diminuare a debitului de filtrare glomerulară printr-o boală renală;
- **Hipopotasiemia** - provoacă alcaloza prin intrarea H^+ în celulă şi stimularea capacității de acidifiere a urinii;
- **Vărsături sau drenaj gastric**;
- **Tratament cu diuretice**.

Mecanismele de compensare în alcaloza metabolică

Răspunsul compensator imediat la alcaloza metabolică este tamponarea intracelulară. H^+ iese din celulă pentru a tampona excesul de HCO_3^- extracelular. K^+ intră în celulă la schimb cu H^+. În alcaloza metabolică, concentrația scăzută a ionilor de hidrogen este sesizată de chemoreceptorii de la nivelul sinusului carotidian, ceea ce duce la inhibarea centrului respirator. P_{aCO2} creşte prin hipoventilație, dar această compensare respiratorie este discretă, fiind limitată de stimularea centrului respirator, ca urmare a hipoxiei.

Corecția finală a alcalozei metabolice necesită creşterea excreției renale de HCO_3^-. Alcaloza metabolică se produce rareori în condițiile ingestiei de bicarbonat, tocmai datorită marii capacități a rinichilor de a excreta bicarbonatul.

Aspecte clinice şi de laborator

În alcaloza metabolică, nu există semne şi simptome caracteristice. Tulburarea trebuie suspectată la pacienții care au prezentat recent vărsături, aspirații gastrice sau tratament cu diuretice. Pot fi prezente semnele şi simptomele hipopotasiemiei şi deficitului de volum extracelular, cum ar fi crampele şi slăbiciunea musculară. Alcalemia severă (pH >7,6) poate produce aritmii cardiace. Calciul se leagă de proteine la un pH alcalin, ceea ce duce la scăderea calciului ionic, producând astfel tetanie sau convulsii (tabel IX).

Tabel IX. **Semnele clinice şi de laborator în alcaloza metabolică**

Semne/simptome	Investigații de laborator
SNC şi neuro-muscular: • Confuzie, delir, comă • Crampe musculare, tetanie, crize convulsive **Respirator:** • Hipoventilație **Cardiovascular:** • Aritmii supraventriculare sau ventriculare	pH > 7,45 HCO_3^- > 26 mEq/l P_{aCO2} > 40 mm Hg

2. TULBURĂRILE DE CAUZĂ RESPIRATORIE ALE ECHILIBRULUI ACIDO-BAZIC

ACIDOZA RESPIRATORIE

Acidoza respiratorie se caracterizează printr-o creştere primară a P_{aCO2} (hipercapnie), ceea ce duce la o scădere a pH-ului. Compensarea renală conduce la o creştere variabilă a HCO_3^-. Acidoza respiratorie poate fi acută sau cronică.

Etiopatogeneza acidozei respiratorii

Cauza principală a acidozei respiratorii este **hipoventilația alveolară**. Aceasta poate apare prin mai multe mecanisme:

1. **Tulburări ale mecanismului de control a respirației**

- afectări la nivelul sistemului nervos central: traumatisme, accident vascular cerebral, hipoxie cerebrală;
- secundar unei depresii a centrilor respiratori: administrare de sedative, psihotrope, morfinice.

2. **Tulburări ale aparatului respirator**

- afecțiuni musculare şi ale cutiei toracice: distrofie musculară, paralizie diafragmatică, miorelaxante;
- boli respiratorii restrictive: pneumonie severă, fibroze pulmonare, abcese, tumori pulmonare, edem pulmonar acut;
- boli respiratorii obstructive: astm bronşic sever, bronho-pneumopatia obstructivă cronică (BPOC), emfizemul pulmonar, obstrucții intrinseci sau extrinseci ale căilor aeriene.

Mecanismele de compensare în acidoza respiratorie

Acidoza respiratorie acută se dezvoltă în câteva minute sau ore şi, din acest motiv, este doar discret compensată. Compensarea renală nu are timp să se realizeze, deoarece mecanismelor care corectează reabsorbția de bicarbonat le sunt necesare 48-72 ore până să devină pe deplin eficiente. Tamponarea tisulară imediată creşte bicarbonatul plasmatic foarte puțin, cu aproximativ 1 mEq/l pentru fiecare creştere cu 10 mm Hg a P_{aCO2}.

Dacă hipercapnia este cronică, la nivel renal creşte eliminarea de protoni şi este stimulată reabsorbția şi regenerarea bicarbonatului. După o perioadă de câteva zile, bicarbonatul creşte cu aproximativ 3,5 mEq/l pentru fiecare creştere cu 10 mm Hg a P_{aCO2}.

Semne clinice şi de laborator

Semnele şi simptomele retenției de CO_2 nu sunt specifice şi în general nu sunt în relație directă cu nivelul CO_2. În plus, deoarece atât acidoza respiratorie cronică, cât şi cea acută sunt acompaniate de hipoxemie, multe semne clinice sunt date de hipoxemie (tabel X).

Tabel X. **Semnele clinice şi de laborator în acidoza respiratorie**

Semne/simptome	**Investigații de laborator**
SNC şi neuro-muscular: • Somnolență, confuzie mintală, comă • Hipertensiune intracraniană (edemul papilei optice, cefalee, vărsături) • Tremurături ale extremităților Respirator: • Hipoventilație	In acidoza respiratorie cronică: • pH < 7,35 • HCO_3^- > 30 mEq/l • P_{aCO2} > 45 mm Hg • Hb > 16 g/dl

Acidoza respiratorie cronică este mult mai bine tolerată decât cea acută. Totuşi, dacă presiunea CO_2 depăşeşte 60 mm Hg, apar semne ale retenției de CO_2. Nivelele de hemoglobină pot atinge 16-22 g/dl (prin stimularea eritropoiezei de către PaO_2 scăzută).

ALCALOZA RESPIRATORIE

Alcaloza respiratorie se caracterizează printr-o scădere primară a P_{aCO2} (hipocapnie), ceea ce duce la creşterea pH-ului.

Etiopatogeneza alcalozei respiratorii

Alcaloza respiratorie este mult mai puțin frecventă decât acidoza respiratorie. Cea mai frecventă cauză este **hiperventilația funcțională** produsă de anxietate sau stres emoțional (tabel XI).

Tabel XI. **Cauzele principale ale alcalozei respiratorii**

Stimularea centrului respirator
• Anxietate, emoții
• Traumatisme, accident vascular cerebral, meningite
• Febră, stări hipermetabolice
• Salicilați, xantine
Stimularea chemoreceptorilor periferici
• Hipoxemie (P_{aO2} sub 60 mm Hg)
• Anemie severă, altitudine
• Şoc (hipovolemic, cardiogen)
Stimularea aferențelor pulmonare
• Embolii pulmonare, astm, fibroză pulmonară

Mecanisme de compensare în alcaloza respiratorie

În alcaloza respiratorie, mecanismele de compensare sunt eliberarea H^+ de la nivel celular şi scăderea reabsorbției de HCO_3^-.

Scăderea acută a concentrației de CO_2 eliberează ionii de hidrogen de la nivelul sistemelor tampon tisulare, ceea ce minimizează alcalemia prin reducerea HCO_3^- plasmatic. De asemenea, alcaloza acută creşte glicoliza şi astfel creşte producția de acid lactic şi piruvic, care scad nivelul HCO_3^- plasmatic şi cresc concentrația plasmatică a anionilor corespunzători.

În hipocapnia cronică, HCO_3^- plasmatic este scăzut în continuare prin scăderea reabsorbției şi regenerării de HCO_3^-, care sunt inhibate de scăderea P_{aCO2}.

Aspecte clinice şi de laborator

În funcție de severitatea şi rapiditatea de instalare, alcaloza respiratorie poate fi clinic manifestă sau nu. În alcaloza respiratorie acută, tabloul clinic este caracteristic: parestezii, furnicături, iar dacă alcaloza este suficient de severă, tetanie.

Alcaloza creşte prin efect direct excitabilitatea neuromusculară; prin acest mecanism, la care se adaugă hipocalcemia, produsă prin legarea calciului de proteine la pH alcalin, se explică tetania. Alcaloza respiratorie severă poate provoca confuzie sau obnubilare, probabil datorită vasospasmului cerebral produs de hipocapnie (tabel XII).

Tabel XII. Semnele clinice şi de laborator în alcaloza respiratorie

Semne/simptome	**Investigații de laborator**
SNC şi neuromuscular: • Obnubilare, comă • Parestezii, furnicături, tetanie Respirator: • Hiperventilație	În alcaloza respiratorie cronică: • pH > 7,45 • HCO_3^- < 20 mEq/l • P_{aCO2} < 25-30 mm Hg

Capitolul 8.

FIZIOPATOLOGIA TULBURĂRILOR METABOLISMULUI HIDROELECTROLITIC

I. NOȚIUNI INTRODUCTIVE

1. Repartiția apei în organism

Apa este cel mai important component al corpului omenesc. Reprezintă între 55-60% din greutatea corpului la bărbat şi între 45-60% la femeie. Apa în organism este distribuită în două mari sectoare:

- sectorul intracelular - 2/3 din apa totală (40% din greutatea corpului).
- sectorul extracelular - 1/3 din apa totală (20% din greutatea corpului) şi este subdivizat în:
  - sectorul plasmatic (5% din greutatea corpului) - **volemie**
  - sectorul interstițial (15% din greutatea corpului).

Schimburile de apă între sectorul intracelular şi sectorul extracelular depind în principal de diferența de osmolaritate care se poate stabili de o parte şi de alta a membranei celulare, deci de variațiile concentrației extracelulare de osmoli.

2. Electroliții în organism

A.Repartiția electroliților în organism

Electroliții sunt ioni încărcați pozitiv sau negativ care se găsesc în soluție în lichidele organismului. Sodiul (Na^+) este principalul cation extracelular şi potasiul (K^+) este principalul cation intracelular. Înăuntrul celulei, principalii anioni sunt proteinele şi fosfații; pe când în lichidele extracelulare predomină clorul (Cl^-) şi bicarbonatul ($HC0_3^-$).

Osmolalitatea

Lichidele organismului au compoziții diferite. Totuşi, pe când concentrația substanțelor poate fi diferită în diferitele lichide ale organismului, numărul total

de particule solvite este acelaşi. Compartimentele corpului sunt separate prin membrane semipermeabile, prin care apa se poate mişca liber. Presiunea osmotică trebuie să fie întotdeauna aceeaşi de ambele părți ale membranei celulare, iar apa se mişcă pentru a menține aceeaşi osmolalitate, chiar dacă această mişcare produce micşorarea sau mărirea volumului celulei. *Osmolalitatea sectorului intracelular (IC) este întotdeauna aceeaşi cu osmolalitatea sectorului extracelular (EC)*.

Cele două compartimente conțin soluții izotone. Osmolalitatea unei soluții este exprimată în mmol de solvit pe kilogram de solvent, care de obicei este apa. La om, osmolalitatea serului (şi a tuturor lichidelor cu excepția urinii) este cuprinsă între 280-300 mmol□kg.

Presiunea oncotică

Presiunea oncotică este presiunea exercitată de către proteine de-a lungul membranei celulare. Efectul presiunii oncotice este mic în comparație cu cel al presiunii osmotice şi devine important în patul capilar, care este permeabil doar pentru acele particule (anioni şi cationi) care exercită presiune osmotică.

B. Schimburile de apă între compartimentele organismului

Schimburile între compartimentul intravascular şi interstițial

Distribuția apei între cele două compartimente este determinată de *presiunea hidrostatică* a sângelui capilar, produsă prin acțiunea de pompare a sângelui de către inimă, şi de contrabalansarea acesteia de către *presiunea coloid-osmotică* (oncotică) produsă în principal de albuminele serice.

Tabel XIII. **Aportul şi pierderile zilnice de apă şi electroliți la adulți**

Aportul		**Pierderea**	
Lichide ingerate	1200 ml	Rinichi (urină)	1500 ml
Apa din alimentele solide	1000 ml	Intestin (materii fecale)	200 ml
Arderea alimentelor	300 ml	Plămâni (în aerul expirat)	400 ml
Total	2500 ml	Piele (transpirații, evaporare)	400 ml
		Total	2500 ml

Schimburile între compartimentul extracelular şi intracelular

Mişcarea apei între compartimentul EC şi IC este determinată de forțe osmotice. Clorura de sodiu în spațiul EC, pe de o parte, şi potasiul împreună cu solviții organici din spațiul IC, pe de altă parte, sunt principalii solviți care determină mişcările apei. Deoarece Na^+ reprezintă peste 90% din particulele din

spațiul EC, el are un efect major asupra apei şi diistribuției acesteia. Apa se deplasează cu uşurință şi rapid de-a lungul membranelor celulare până când echilibrul osmotic este restabilit.

Dacă osmolalitatea creşte în spațiul EC (care devine hiperosmotic), apa din compartimentul IC trece în cel EC, scăzând, astfel, volumul celulei. Dacă osmolalitatea scade în spațiul EC (care devine hipoosmotic), apa din compartimentul EC trece în cel IC, crescând, astfel, volumul celulei.

Schimburile dintre organism şi mediul înconjurător

Apa este pierdută în mod normal din organism în mediul înconjurător pe 4 căi:

- renală (urină)
- digestivă (materii fecale)
- respiratorie (vapori de apă în aerul expirat)
- tegumentară (prin evaporare şi transpirație)

Pierderea de apă prin plămâni şi piele este cunoscută sub numele de pierdere insensibilă de apă. Această pierdere insensibilă de apă reglează temperatura corpului. Aportul minim de apă este reprezentat de apa necesară pentru a înlocui pierderile pe toate căile (2500 ml/zi pentru un adult), iar aportul maxim este cel care poate fi excretat de rinichi.

Pierderile obligatorii sunt acele pierderi de lichide care sunt esențiale pentru excreția deşeurilor organismului (tabel I).

3. Reglarea metabolismului sodiului şi reglarea volemiei

Deoarece Na^+ este distribuit în special în sectorul EC, conținutul total de Na^+ al organismului este determinantul volumului spațiului EC, care este monitorizat de baroreceptorii de înaltă presiune (arteriali) şi de joasă presiune (venoşi). Printre aceştia, sunt receptorii de joasă presiune din atrii şi venele toracice şi baroreceptorii de înaltă presiune din sinusul carotidian şi aparatul juxtaglomerular renal.

Ca răspuns la semnalele de la aceşti receptori, volumul EC este modulat prin reglarea excreției de Na^+. Reabsorbția renală este determinată de:

- rata filtrării glomerulare (RFG)
- angiotensina II
- aldosteron
- sistemul nervos simpatic
- hormonii natriuretici

Rata filtrării glomerulare (RFG) tinde să crească odată cu expansiunea volemică şi să scadă odată cu depleția volemică, ambele contribuind la modificările balanței sodiului.

Angiotensina II – secreția de renină este stimulată de hipovolemie, conducând în final la producerea de angiotensină II (AnII). AnII are 2 acțiuni majore:

- creşte presiunea arterială prin vasoconstricție arterială şi induce astfel direct retenția de sodiu;
- creşte secreția de aldosteron.

Aldosteronul – stimulează reabsorbția Na^+ la nivelul tubilor distali şi creşte excreția de K^+.

Sistemul nervos simpatic – tonusul simpatic şi secreția de catecolamine de la nivelul glandei medulosuprarenale sunt reduse de expansiunea volemică şi crescute de depleția volemică.

Deci, scăderea volumului circulant efectiv, datorită pierderii de lichide sau scăderii perfuziei tisulare, se asociază cu creşterea activității simpatice sistemice şi renale. Astfel, reabsorbția renală tubulară de Na^+ este crescută atât prin *efect adrenergic direct*, cât şi prin *creşterea secreției de AngII şi aldosteron*.

Peptidul natriuretic atrial – distensia atrială datorată expansiunii volumului intravascular eliberează peptid natriuretic atrial (atrial natriuretic peptide – ANP) de la nivelul miocitelor atriale. ANP se leagă de receptorii de la nivelul muşchiului neted vascular, tubilor renali, cortexului adrenal şi creierului. Aceşti receptori utilizează GMP ca mesager secund, producând vasodilatație, natriureză, inhibarea secreției de aldosteron.

Conținutul de apă al organismului este reglat prin combinarea a 2 mecanisme (Fig. 10):

- setea
- secreția de hormon antidiuretic (ADH)

Setea – centrul setei este situat în aria preoptică laterală a hipotalamusului. Stimularea centrului setei se poate realiza prin 2 mecanisme: osmotic şi nonosmotic.

Secreția de ADH – este reglată prin 2 mecanisme: osmotic şi nonosmotic.

Stimularea osmotică – se desfăşoară în următoarele etape:

- creşterea osmolarității excită osmoreceptorii localizați în nucleii supraoptici ai hipotalamusului
- excitarea nucleilor supraoptici determină eliberarea de ADH de la nivelul glandei hipofize
- ADH creşte permeabilitatea pentru apă a tubilor distali, tubilor colectori şi ductelor colectoare, crescând astfel conservarea apei de către rinichi.

Invers, dacă lichidul EC devine prea diluat (hipoosmotic), se sintetizează mai puțin ADH şi se pierde mai multă apă în comparație cu solviții, astfel concentrația lichidelor extracelulare revine la normal.

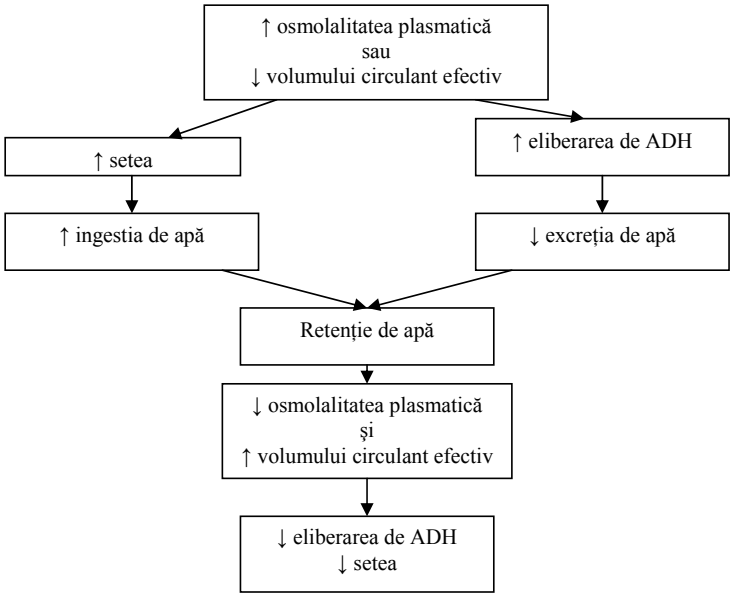


Fig. 10. **Reglarea apei în organism**

TULBURĂRILE DE VOLUM

Deficitul de volum extracelular (HIPOVOLEMIA)

Deficitul de volum EC este o situație patologică frecventă care poate apare în circumstanțe variate. Este cel mai adesea produsă de o pierdere renală sau extrarenală de lichide din organism. Deficitul volemic apare mai rapid dacă pierderea de lichide se asociază cu o scădere a aportului (tabel II).

Hipovolemia reprezintă reducerea volumului intravascular. Poate fi cauzată de:

- **Depleția reală a volumului**, datorată unei deficiențe combinate de apă şi sodiu, care depăşeşte ingestia şi conduce la reducerea volumului fluidului extracelular (termenul deshidratare descrie doar depleția pură de apă)
- **Depleția aparentă a volumului**, datorată sechestrării apei în cel de-al treilea spațiu sau "pierderi interne" (ascită, edeme), volumul de

apă extracelulară fiind normal sau crescut. Acest al treilea spațiu este extracelular, dar nu este în echilibru cu apa extracelulară sau intracelulară.

Deoarece secrețiile gastrice conțin şi mari cantități de potasiu şi ioni de hidrogen, deplețiile volemice produse prin asemenea pierderi se asociază adesea cu alcaloză metabolică şi hipopotasemie. Pierderea de lichide prin diaree duce la pierderea concomitentă de bicarbonat, pe lângă sodiu şi potasiu, şi frecvent deficitul volemic în asemenea situații se asociază cu acidoză metabolică şi hipopotasemie.

Tabel XIV. **Cauze de hipovolemie**

Modificările volumului extracelular (VEC)	**Mecanismul hipovolemiei**	**Exemple**
Diminuarea VEC	Pierderi extrarenale	▪ Gastrointestinale: vărsături, diaree, fistule ▪ Prin piele: arsuri, transpirații ▪ Hemoragii
	Pierderi renale	▪ Diuretice ▪ Diureză osmotică (diabet zaharat) ▪ Boli renale: faza poliurică a IRA*, diabet insipid
VEC normal sau crescut	Scăderea debitului cardiac (DC)	▪ Afectări miocardice (infarct miocardic) ▪ Afectări valvulare ▪ Afectări pericardice (pericardite)
	Redistribuție (pierderi interne)	▪ Hipoalbuminemie: ciroză hepatică (ascită), sindrom nefrotic (edeme), malnutriție (edeme de foame) ▪ Diminuarea drenajului limfatic: prin compresii (tumori), secționare, fibroză, ocluzii ale vaselor limfatice
	Capacitanță venoasă crescută	▪ Sepsis

*IRA – insuficiență renală acută

Consecințele hipovolemiei

Hipovolemia afectează debitul cardiac prin reducerea întoarcerii venoase la inimă. Manifestările clinice ale hipovolemiei includ:

- efectele directe ale reducerii debitului cardiac
- efectele secundare ale mecanismelor activate pentru compensarea scăderii debitului cardiac.

Presiunea arterială medie = debitul cardiac (DC) x rezistența vasculară periferică (RVP), deci o scădere a DC scade presiunea arterială.

Scăderea presiunii arteriale este sesizată de baroreceptori cardiaci şi aortici şi este comunicată centrului vasomotor din bulb, care va induce un răspuns simpatic. Modificările sistemului nervos simpatic includ:

- vasoconstricție periferică
- creşterea frecvenței şi contractilității cardiace, cu scopul restabilirii DC şi perfuziei tisulare.

Scăderea perfuziei renale duce la vasoconstricție renală şi activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron. AngII amplifică vasoconstricția sistemică, iar aldosteronul creşte reabsorbția renală de sodiu. Aceste modificări cresc DC prin refacerea volumului circulant efectiv şi aduc presiunea arterială la normal.

Cele mai importante semne şi simptome clinice în deficitul de volum EC sunt prezentate în tabelul XV:

Tabel XV. **Aspecte clinice şi de laborator în deficitul de volum EC**

Scăderea volumului interstițial
• scăderea turgorului cutanat • persistența pliului cutanat • mucoase uscate şi diminuarea sudorației axilare
Scăderea volumului plasmatic
• hipotensiune arterială • tahicardie • letargie, slăbiciune, confuzie • oligurie
Semne de laborator
• plasmă: o hematocrit crescut, proteine serice crescute – semne de hemoconcentrație o uree, creatinină crescute o sodiu: crescut/normal/scăzut

Excesul de volum extracelular (HIPERVOLEMIA)

Excesul de volum extracelular apare când atât sodiul, cât şi apa sunt reținute în organism. Dacă lichidele izotone se acumulează în sectorul EC, ele trec în compartimentul interstițial, producând edeme.

Deşi termenul de *hiperhidratare* este folosit frecvent, trebuie precizat faptul că o creştere a volumului EC înseamnă nu numai retenție de apă, ci şi de sodiu în organism.

Edemele se definesc ca fiind o acumulare în exces de lichid în spațiul interstițial. Edemele pot fi:

- localizate (inflamații, obstrucții)
- generalizate – când lichidele se acumulează în toate țesuturile organismului.

Cauza edemelor este o perturbare a forțelor care guvernează distribuția lichidelor între capilare şi spațiul interstițial. Astfel, edemele pot apare prin:

- creşterea presiunii hidrostatice capilare
- scăderea presiunii oncotice
- creşterea permeabilității capilare
- obstrucția vaselor limfatice.

Tabel XVI. **Cauze principale ale excesului de volum EC (hiperhidratare extracelulară)**

1. Tulburarea mecanismelor de reglare o Insuficiența cardiacă o Ciroza hepatică o Sindromul nefrotic
2. Insuficiența renală
3. Postul (hipoalbuminemie)
4. Administrare rapidă de perfuzii saline

Mişcarea fluidelor în sectorul EC între spațiul intravascular şi cel interstițial este reglată de **forțele Starling** (presiunea hidrostatică şi presiunea coloid-osmotică): în capilare, presiunea hidrostatică depăşeşte presiunea coloid-osmotică şi fluidele trec în spațiul interstițial. La nivelul limfaticelor, presiunea coloid-osmotică depăşeşte presiunea hidrostatică şi fluidele trec în vasele limfatice.

Prezența edemelor generalizate indică o tulburare a reglării normale a sectorului EC. Cele mai frecvente situații care conduc la edeme sunt:

- Insuficiența cardiacă
- Ciroza hepatică
- Sindromul nefrotic

Fiecare din aceste afecțiuni se caracterizează prin perturbarea cel puțin a uneia din forțele echilibrului Starling şi, ca urmare, lichidele intravasculare trec în spațiul interstițial. Deplasarea lichidelor în spațiul interstițial face ca volumul circulant efectiv (VCE) să scadă. VCE reprezintă lichidele intravasculare care perfuzează efectiv țesuturile, fiind în mod obişnuit proporțional cu DC. Astfel,

când DC scade, rinichii reţin mai mult sodiu şi apă în încercarea de a restabili VCE. Scăderea VCE este mecanismul care conduce la retenţia de sodiu şi apă în insuficienţa cardiacă, ciroza hepatică şi sindromul nefrotic.

Consecinţele hipervolemiei

Semnele şi simptomele clinice, precum şi modificările biologice care apar în excesul de volum EC sunt prezentate în tabelul XVII. În general, creşterea acută în greutate este cel mai bun indicator al excesului de volum EC, întrucât câţiva litri de edem pot fi reţinuţi fără semne clinice de edem.

Tabel XVII. **Aspecte clinice şi de laborator în excesul de volum EC (hiperhidratare EC)**

Creşterea volumului interstiţial
o Edeme periferice şi periorbitare o Ascită o Pleurezie o Edem pulmonar acut o Creşterea rapidă în greutate
Creşterea volumului plasmatic
o Hipertensiune arterială o Puls plin, bine bătut o Distensia venelor jugulare o Presiune venoasă centrală crescută
Semne de laborator
Plasmă: o Hematocrit scăzut, proteine totale scăzute – semne de hemodiluţie o Sodiu: crescut/normal/scăzut

Distribuţia edemelor generalizate este guvernată de forţele gravitaţionale, de aceea edemele se dezvoltă de obicei acolo unde presiunea hidrostatică capilară este cea mai mare (zonele declive, cum ar fi membrele inferioare sau aria sacrată la persoanele imobilizate în pat) sau acolo unde presiunea interstiţială este mai mică (periorbital, facial, ariile scrotale).

Pacienţii cu exces de volum EC pot prezenta acumulări de lichid în cavităţi. Pacienţii cu ciroză, de exemplu, pot prezenta acumulare de lichid în cavitatea peritoneală (ascită) datorită creşterii presiunii hidrostatice în circulaţia portală.

TULBURĂRILE DE OSMOLALITATE

Tulburările osmolalității se referă la anomalii ale concentrației substanțelor solvite în lichidele organismului. Întrucât Na^+ este cea mai activă particulă solvită în sectorul EC, în cele mai multe situații hipoosmolalitatea este reprezentată de hiponatremie, iar hiperosmolalitatea de hipernatremie.

HIPONATREMIA (Hiperhidratarea celulară)

Hiponatremia reprezintă reducerea concentrației plasmatice a Na^+ sub 135 mqE/l. Deoarece Na^+ este principalul ion al spațiului EC, hiponatremia este asociată cu hipoosmolalitatea EC. Scăderea osmolalității EC va duce la trecerea apei în celulă, deci **hiperhidratare celulară**, cu scopul egalizării presiunilor osmotice de o parte şi de cealaltă a membranelor celulare. Astfel, creşterea volumului celulelor cerebrale, care duce la hipertensiune intracraniană, este responsabilă de semnele clinice neurologice care caracterizează hiponatremia.

Patogeneza hiponatremiei

Sunt 2 mecanisme principale de hiponatremie:

- Retenția de apă
- Deficitul de sodiu
- ***Hiponatremia datorată retenției de apă***, fără creşterea conținutului total de sodiu, este cea mai frecventă tulburare biochimică întâlnită în practica clinică. Retenția de apă poate fi însoțită sau nu de existența edemelor.

Hiponatremia edematoasă. Principalele cauze de edem sunt insuficiența cardiacă şi hipoalbuminemia, în ambele situații pacienții prezentând o scădere a VCE.

În insuficiența cardiacă, VCE este redus deoarece funcția de pompă a inimii este incapabilă să mențină circulația sângelui.

În hipoalbuminemie, VCE este diminuat deoarece scăderea presiunii oncotice duce la trecerea apei în spațiul interstițial.

Ca răspuns la reducerea VCE, este secretat aldosteronul şi se produce retenție de sodiu, care va duce la creşterea volumului EC.

Hiponatremia non-edematoasă. Pacienții cu hiponatremia non-edematoasă au un conținut normal de sodiu în organism, iar cauza hiponatremiei o reprezintă *secreția inadecvată de ADH*. Sindromul secreției inadecvate de ADH este întâlnit în numeroase situații: infecții (pneumonii), neoplazii (cancere de colon sau plămâni), traumatisme, intervenții chirurgicale, medicamente (diuretice tiazidice).

- ***Deficitul de sodiu*** – se produce numai când există o pierdere patologică de sodiu.

Pierderi extrarenale de sodiu:

- Vărsături
- Diaree
- Aspirații naso-gastrice

Pierderi renale de sodiu:

- Insuficiența renală (când este tulburată reabsorbția Na^+)
- Terapia prelungită cu diuretice
- Nefrită cu pierderi de sare

Consecințele hiponatremiei

Hiponatremia cauzează schimb osmotic de apă la nivel celular, cu creşterea apei intracelulare, în special la nivelul celulelor din creier, cu balonizarea acestor celule şi edem cerebral.

Sindromul clinic neurologic depinde de rapiditatea debutului şi nivelul de scădere absolută a concentrației plasmatice de sodiu: grețuri, cefalee, letargie, confuzie, chiar şi coma este posibilă (tabel XVIII).

Tabel XVIII. **Semne clinice şi de laborator în hiponatremie (hiperhidratarea celulară)**

Semne/simptome
o Cefalee o Greață, vărsături o Anorexie o Slăbiciune, letargie o Convulsii o Comă
Semne de laborator
o Na plasmatic < 135 mEq/l o Osmolalitatea plasmatică < 285 mmol/kg

HIPERNATREMIA (Deshidratarea celulară)

Hipernatremia reprezintă creşterea concentrației plasmatice a Na^+ peste 145 mEq/l. Este întotdeauna asociată cu hiperosmolalitate, deoarece sodiul este principalul determinat al osmolalității plasmatice. Creşterea osmolalității plasmatice determină ieşirea apei din celulă, deci **deshidratare celulară**.

Patogeneza hipernatremiei

Sunt 2 mecanisme principale de hipernatremie:

- Deficitul de apă
- Excesul de sodiu (tabel XIX)

Tabel XIX. **Cauzele principale ale hipernatremiei (deshidratării celulare)**

1. Deficitul de apă
o Scăderea aportului de apă ▪ Incapacitatea de a simți sau răspunde senzației de sete ▪ Incapacitatea de a înghiți (ex. accident vasculocerebral) o Pierdere de lichide hipotone ▪ Renal: diabet insipid, diureză osmotică (glucoză, uree, manitol) ▪ Extrarenal: febră, arsuri, diaree
2. Excesul de sodiu
o Creşterea aportului de sodiu: ingestie de apă de mare, perfuzii cu soluții saline hipertone o Creşterea retenției de sodiu

Consecințele hipernatremiei

Consecințele clinice sunt datorate scăderii volumului IC, în special la nivelul celulelor sistemului nervos central: alterarea stării mentale, slăbiciune, iritabilitate neuromusculară, deficite focale neurologice, comă (tabel XX).

Tabel XX. **Semne clinice şi de laborator în hipernatremie (deshidratarea celulară)**

Semne/simptome
o Neurologic: delir, convulsii, redoarea cefei, comă o Sete o Creşterea temperaturii corporale o Uscăciunea mucoaselor o Limbă roşie, aspră, uscată
Semne de laborator
o Na plasmatic > 145 mEq/l o Osmolalitatea plasmatică > 295 mmol/kg

TULBURĂRI ASOCIATE DE VOLUM ŞI OSMOLALITATE

În practica clinică, se pot întâlni tulburări asociate de volum EC şi osmolalitate.

Deficitele de volum EC asociate cu tulburări de osmolalitate se produc ca urmare a unei pierderi neconcordante de apă şi sodiu din organism.

Astfel, deshidratarea hipertonă apare datorită pierderii predominante de apă din organism. Creşterea osmolalității EC va determina ieşirea apei din celulă, astfel că *deshidratarea EC hipertonă se asociază şi cu deshidratare celulară*, situație cunoscută sub numele de **deshidratare globală**.

Pe de altă parte, pierderea de apă şi sodiu, dar predominant de sodiu, va duce la *deshidratare hipotonă*. În această situație, scăderea osmolalității EC

(deshidratare hipotonă) va determina intrarea apei în celulă, cu **hiperhidratare celulară**.

În situațiile când este reținut mai mult Na^+ în organism, creşte volumul EC. Dacă apa este reținută disproporționat, apar tulburări combinate ale excesului de volum EC şi osmolalității. Astfel dacă aportul de apă este scăzut, sau există un aport de soluții saline hipertone, atunci hiperhidratarea va fi hipertonă. În această situație, deoarece osmolalitatea EC creşte, apa va ieşi din celulă, ceea ce determină **deshidratare celulară asociată**.

Hiperhidratarea hipotonă apare dacă predomină aportul de apă, scăderea excreției de apă sau descărcarea de ADH.

Excesul de volum EC hipoton se asociază cu hiperhidratarea celulară, situație cunoscută ca "**intoxicație cu apă**".

FIZIOPATOLOGIA METABOLISMULUI POTASIULUI

Potasiul (K^+) este principalul cation intracelular. Din moment ce reprezintă o fracție importantă din totalul electroliților celulari, este un determinant major al volumului celular şi al osmolalității fluidelor organismului. Potasiul este, de asemenea, un important cofactor în numeroase procese metabolice. Potasiul extracelular reprezintă doar o mică parte din potasiul total.

Concentrația plasmatică normală este de 3,5-5,5 mEq/l.

Raportul dintre K^+ intra- şi extracelular este determinantul principal în menținerea potențialului membranar al celulelor (pompa Na^+/K^+-ATP aza transportă activ K^+ în celule şi Na^+ în afara celulelor).

Relația dintre K^+ plasmatic şi intracelular este influențată de un număr de factori:

- Balanța acido-bazică extracelulară (acidoza scoate K^+ afară din celule, iar alcaloza introduce K^+ în celule);
- Hormonii (insulina, catecolaminele beta-adrenergice şi aldosteronul) determină introducerea K^+ în celule;
- Turn-overul celular (distrucții tisulare, exercițiul fizic moderat până la sever duce la eliberarea K^+, iar producția de celule noi introduce K^+ în celule).

În mod normal, echilibrul K^+ în organism necesită o egalizare între aportul de K^+ şi excreția acestuia. Calea renală reprezintă modalitatea principală de eliminare a K^+. Secreția K^+ în urină este reglată de 2 factori fiziologici: aldosteronul şi hiperkaliemia.

Efectele modificărilor concentrației plasmatice a K^+ sunt determinate de afectarea potențialului membranar, conductanței canalelor de K^+ şi balanței acido-bazice.

1. HIPOKALIEMIA

Hipopotasemia reprezintă scăderea concentrației plasmatice a K^+ sub 3,5 mEq□l.

Cauze de hipopotasemie:

- **Aport scăzut de potasiu** (rar singura cauză):
  - Înfometare, anorexie nervoasă, alcoolism
  - Ingestie de argilă (geofagie) – care leagă potasiul şi fierul din dietă
- **Redistribuția în celule** (poate scădea potasemia tranzitor, fără a altera conținutul total de potasiu din organism)
  - *Anomalii acido-bazice* – alcaloză metabolică
  - *Cauze hormonale*:
    - Tratamentul cu insulină stimulează transportul Na^+-H^+ şi secundar pompa Na^+ □ K^+-ATPaza, cu introducerea K^+ în celule
  - *Stările anabolice* determină introducerea K^+ în celulă:
    - Creşterea rapidă celulară în anemia Biermer după tratamentul cu vitamina B12
    - Transfuziile masive cu eritrocite spălate dezghețate (thawed), deoarece eritrocitele congelate pierd până la jumătate din conținutul de K^+ în cursul stocării
- **Pierderi crescute**:
  - *Pierderi extrarenale*:
    - Gastrointestinale – diaree, abuz de laxative
    - Prin piele – transpirații excesive
  - *Pierderi renale*:
    - Creşterea secreției de potasiu:
      - Diuretice (toate tipurile cu excepția diureticelor economisitoare de K^+)
      - Poliurie
      - Exces de mineralocorticoizi: hiperaldosteronism primar (sindrom Conn), hiperaldosteronism secundar datorat hiperreninemiei

Consecințele hipokaliemiei

Cuprind mai multe tipuri de efecte:

- *Efecte neuromusculare*: hiperpolarizează membrana celulară şi reduce excitabilitatea celulelor nervoase (**hiporeflexie**), celulelor musculare scheletice (**adinamie**) şi a celulelor musculare netede (de la nivelul intestinului, vezicii biliare);

➢ *Efecte cardiovasculare*: reduce conductanța canalelor de potasiu, astfel scăzând efectul de hiperpolarizare al K^+ asupra potențialului membranar. Aceasta va promova automatismul heterotopic al cordului, ceea ce ar putea iniția **fibrilația ventriculară**. Reducerea conductanței K^+ este de asemenea responsabilă pentru întârzierea repolarizării fibrelor Purkinje, determinând apariția **undei U** proeminente pe ECG;

➢ *Efecte renale*: deficitul de K^+ promovează retenția celulară a H^+ şi secreția sa la nivelul tubilor distali, producând **alcaloză**. Hipokaliemia poate cauza, de asemenea, poliurie şi poate conduce la leziuni ireversibile ale celulelor tubulare;

➢ *Efecte metabolice*: eliberarea anormală a unor hormoni (insulină, aldosteron).

2. HIPERKALIEMIA

Hiperpotasemia reprezintă creşterea concentrației plasmatice a K^+ peste 5,5 mEq□l.

Cauze de hiperpotasemie:

▪ **Creşterea aportului de potasiu** (rar conduce la hiperpotasemie datorită fenomenului de adaptare, care asigură o excreție rapidă a K^+ ca răspuns la creşterea aportului)

▪ **Creşterea eliberării din celule**

- o În distrugeri tisulare (hemoliză, rabdomioliză)
- o Acidoză metabolică acută (tamponarea intracelulară a H^+)
- o Deficiența de insulină
- o Indusă de exercițiul fizic – proporțional cu gradul exercițiului fizic, este reversibilă, şi este posibilă hipokaliemia de rebound (de recul)

▪ **Scăderea excreției renale**

- o Insuficiență renală
- o Hipovolemie
- o Scăderea secreției de K^+:
  - ▪ Alterarea reabsorbției sodiului:
    - • Hipoaldosteronism primar: insuficiență adrenală
    - • Hipoaldosteronism secundar
  - ▪ Medicamente:
    - • Heparina – inhibă producția de aldosteron

- AINS (antiinflamatorii nesteroidiene) – inhibă secreția de renină şi sinteza de prostaglandine (PG) vasodilatatorii renale, conducând la scăderea ratei de filtrare glomerulară (RFG)
- Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) – blochează formarea angiotensinei II şi eliberarea aldosteronului; aceasta va constitui un risc de hiperkaliemie pentru pacienții cu diabet zaharat, insuficiență renală, hipovolemie, stenoză bilaterală de artere renale

▪ **Iatrogenă**

- o Înlocuire parenterală a potasiului în exces
- o Intoxicație digitalică (inhibiția pompei Na^+ □ K^+-ATPaza)
- o Rar – betablocante

Consecințele hiperkaliemiei

Cuprind mai multe tipuri de efecte:

- *Efecte neuromusculare*: depolarizează parțial membranele celulare şi, astfel, potențialul de membrană al celulelor. Depolarizarea prelungită alterează excitabilitatea membranară, conducând la creşterea excitabilității sistemului nervos (hiperreflexie), muşchilor netezi şi muşchilor scheletici (stare de slăbiciune progresând spre paralizie flască şi hipoventilație);
- *Efecte renale*: inhibă amoniogeneza renală şi reabsorbția NH_3, conducând la alcaloză metabolică;
- *Efecte cardiovasculare*: creşte conductanța canalelor de potasiu, potențialul de acțiune este scurtat şi amplitudinea undei T creşte pe ECG, apoi intervalul PR şi complexul QRS se alungesc, până când QRS fuzionează cu unda T; în final, pot apare fibrilația ventriculară sau asistolia;
- *Efecte metabolice*: creşte eliberarea de insulină, glucagon, aldosteron şi prostaglandine.

Capitolul 9.

FIZIOPATOLOGIA TULBURĂRILOR METABOLISMULUI LIPIDIC

I. NOȚIUNI INTRODUCTIVE

Lipidele sunt un grup heterogen de substanțe reprezentate de lipide pure **şi** lipoproteine (forma de transport)**. Lipidele pure (simple) au în structura lor acizi graşi sau pot forma esteri cu aceştia şi sunt clasificate astfel:**

- Acizi graşi liberi (AGL);
- Trigliceride sau lipide neutre (TG);
- Fosfolipide (FL);
- Steroli - colesterol (Col).

Acizii graşi (AG) sunt substanțe formate din lanțuri lungi de atomi de carbon, la care sunt ataşați atomi de hidrogen. Ei se găsesc sub 2 forme:

- *Saturată*: miristic, palmitic, stearic;
- *Nesaturată*: mononesaturat – acidul oleic, polinesaturați – linoleic, linolenic, arahidonic.

Acizii graşi nesaturați se mai numesc şi **esențiali**, deoarece organismul nu îi poate sintetiza, fiind obținuți numai din surse exogene şi sunt indispensabili vieții.

AG provin din 2 surse:

1. Din TG alimentare, prin hidroliza acestora de către lipoproteinlipaza (LPL) din endoteliul capilar (aceşti AG cresc în perioada postprandială);
2. În perioadele interdigestive, prin hidroliza TG din țesutul adipos, prin acțiunea LPL-hormonodependente.

Rolurile AG în economia organismului sunt multiple:

- Sursă de energie pentru muşchi şi miocard;
- Sinteza TG de depozit în celula adipoasă;
- Pot forma corpi cetonici în ficat; aceştia (< 2mg/dl) pot servi ca substrat energetic pentru muşchi şi miocard.

Acizii graşi sunt insolubili în apă, circulând în plasmă legați cu albuminele, formă cunoscută sub denumirea de **acizi graşi liberi (AGL).**

TG au un schelet format din glicerol la care sunt ataşate 3 molecule de AG. Sinteza TG are loc în celula intestinală, hepatică şi adipoasă. Trigliceridele din celula adipoasă reprezintă forma de depozit a lipidelor în organism. În plasmă, circulă sub formă de lipoproteine; în cantități mari, dau lactescența serului.

FL sunt lipide formate dintr-un schelet de glicerol, două molecule de AG, o moleculă de acid fosforic la care se ataşează o bază azotată (colina, serina). Cele mai importante FL din organism sunt **lecitina, cefalina, sfingomielina.**

FL sunt sintetizate în special în ficat şi creier şi servesc la sinteza membranelor şi a organitelor celulare, precum şi în mecanismul coagulării (tromboplastina tisulară şi fosfolipidul plachetar).

Dintre steroli, cel mai important este **colesterolul (140-200 mg/dl).** Colesterolul provine dintr-o sursă exogenă (aprox. 400-500 mg/zi) şi endogenă (aprox 600 mg/zi), fiind sintetizat din acetil-CoA de către orice celulă animală (ficat, intestin, piele).

Sinteza endogenă de Col este modulată de o enzimă, **beta-hidroxi-metilglutaril CoA reductaza (HMG – CoA – reductaza),** care reprezintă treapta limitantă în sinteza endogenă de Col şi care previne, printr-un mecanism de feed-back negativ, creşterea Col plasmatic.

Col este un constituent esențial al membranelor celulare; de asemenea, poate fi folosit pentru sinteza altor steroli: hormoni steroizi şi acizi biliari. De fapt, catabolismul Col are loc exclusiv în ficat prin formare de acizi biliari. Enzima de control este colesterol-7-hidroxilaza, care este inhibată prin feed-back negativ de către acizii biliari.

Col şi acizii biliari sunt excretați prin bilă şi eliminați în intestin. O parte se reabsorb (50% Col şi 97% acizii biliari). Ei sunt returnați la ficat prin intermediul venei porte (circuitul entero-hepatic). Acest Col recirculat controlează sinteza hepatică de Col endogen.

Câteva enzime sunt implicate în metabolismul LP:

Lipoprotein lipaza (LPL) – este sintetizată în țesutul adipos şi muşchi, secretată în spațiul interstițial, transportată de-a lungul celulelor endoteliale şi legată la proteoglicani pe fața luminală a capilarelor adiacente. LPL mediază hidroliza TG la chilomicroni şi VLDL.

Reducerea activității LPL (ex. DZ) poate conduce la alterarea clearance-ului TG şi hiperlipidemie (tip I), în special după consumul unei mese bogate în grăsimi.

LP este exprimată de asemenea în macrofage şi celulele spumoase din plăcile aterosclerotice. La acest nivel, LPL se poate asocia cu LDL, conducând la retenția LDL în spațiul subendotelial.

Triglicerid-lipaza hepatică (TGLH) - este sintetizată în ficat şi interacționează cu LP în sinusoidele hepatice, jucând un rol în conversia resturilor de VLDL în LDL, în clearance-ul chilomicronilor restanți şi în conversia HDL_2 în HDL_3.

Deficiența TGLH – conduce la acumularea în plasmă a chilomicronilor şi resturilor VLDL, dar nivelul HDL este normal.

Lecitin colesterol acil transferaza (LCAT) - este sintetizată în ficat şi secretată în plasmă, unde este legată predominant la HDL. LCAT mediază formarea esterilor de colesteril la suprafața HDL.

Deficiența de LCAT – induce nivele reduse de esteri de colesteril şi HDL, şi conduce la depozite corneene şi insuficiență renală.

În perioada postprandială, peste 95% din lipidele plasmatice circulă sub formă de lipoproteine. Lipoproteinele sunt particule sferice, mari, care conțin:

- un **nucleu hidrofob**, format din Col esterificat şi TG
- un **înveliş hidrofil**, format din proteine (apoproteine), FL şi Col neesterificat (Fig. 11).

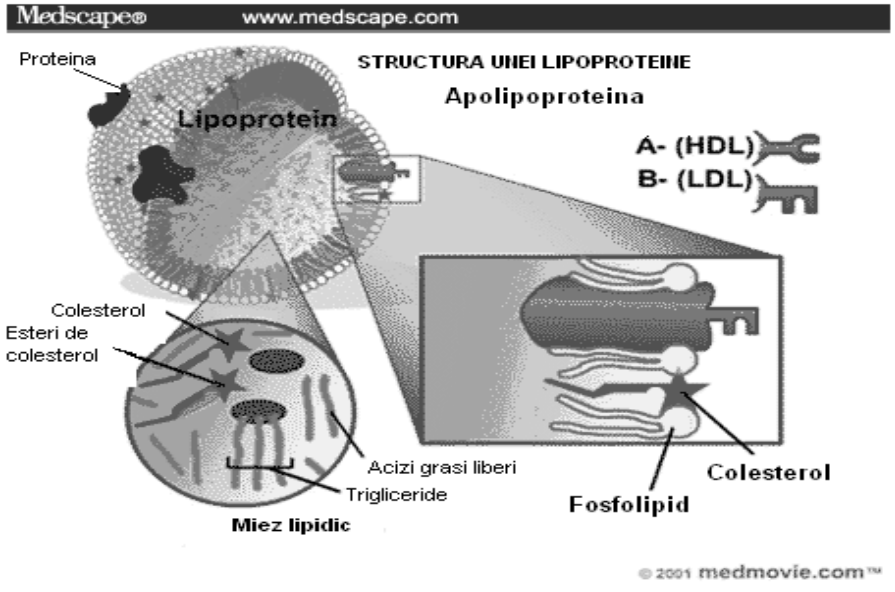


Fig. 11**. Structura unei lipoproteine** (după M.H. Davidson et al, 2002)

Apoproteinele reprezintă aprox. 1/3 – 1/4 din structura lipoproteinelor şi au următoarele funcții în cadrul metabolismului lipidic:

- Asigură solubilizarea lipidelor în mediul apos al plasmei;
- Sunt cofactori pentru enzimele de lipoliză (ex: apo CII pentru lipoproteinlipaza endotelială);
- Sunt liganzi pentru diferiți receptori (ex: apo B100 pentru receptorul LDL).

Lipoproteinele (LP) au fost clasificate în 4 grupe în funcție de densitatea lor şi de migrarea electroforetică pe mediu de gel de agaroză:

- **Chilomicronii** – care nu migrează electroforetic;
- **VLDL** (very low density lipoprotein) - migrează electroforetic în banda prebeta;
- **LDL** (low density lipoprotein) - migrează electroforetic în banda beta;
- **HDL** (high density lipoprotein) - migrează electroforetic în banda alfa (tabel XXI, Fig. 12).

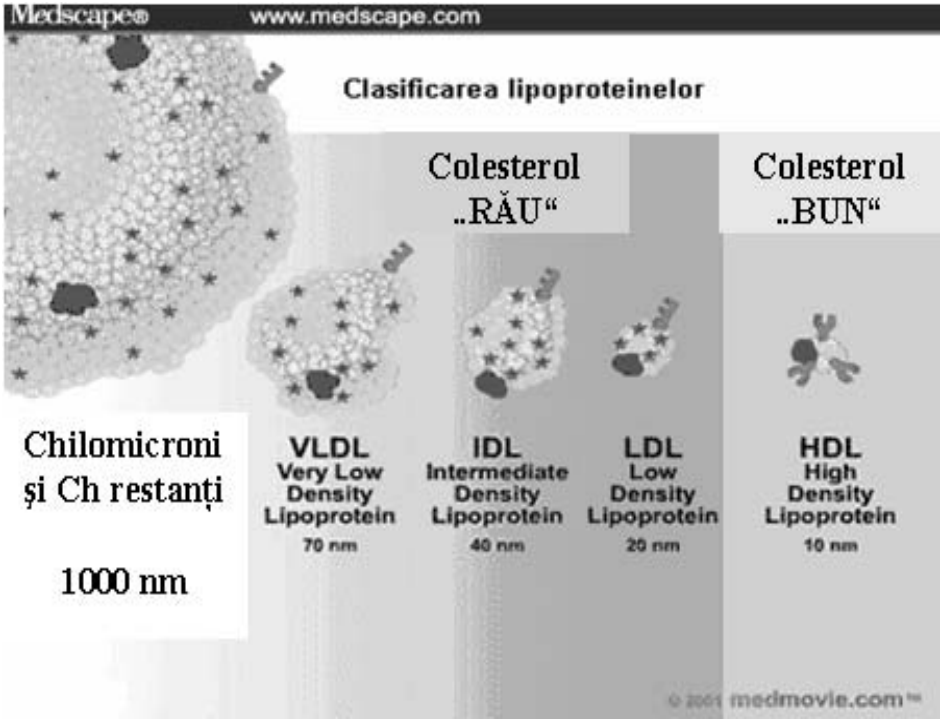


Fig. 12**. Clasificarea lipoproteinelor** (după M.H. Davidson et al, 2002)

Tabel XXI. **Principalele clase de lipoproteine şi caracteristicile lor**

Lipoproteina	*Densitate g/ml*	*Electro-foreză*	*Compo-ziție*	*Apoproteine*	*Rol*
CHILOMICRONI	< 0,95	Origine	85-90% TG	C II, C III	Transport TG exogene
VLDL	< 1,006	Pre-beta	50-60% TG 13% Col	B100, B48, E, CII, CIII	Transport TG endogene Rol pro-ATS
IDL	1,006-1,019	Beta largă	26% TG 22% Col	B100, B48, E	Schimburi de lipide şi apoproteine Rol pro-ATS
LDL	1,02-1,06	Beta	10% TG 36% Col	B100	Transportul Col spre periferie Rol pro-ATS
HDL	1,063-1,210	Alfa	10% TG 20% Col	AI, AII, C, E	Transportul Col spre ficat Rol anti-ATS

ATS – ateroscleroză

Metabolismul LP se poate realiza pe 2 căi:

1. Calea exogenă
2. Calea endogenă

Calea exogenă transportă lipidele alimentare. La nivelul mucoasei intestinale, lipidele sunt încorporate în chilomicroni nativi, în formare. Aceştia sunt transportați în circulație prin ductul toracic. În plasmă, Tg din chilomicroni sunt hidrolizate de către LPL din țesutul grăsos şi muscular. Chilomicronii restanți, care au cel mai mult colesterol, sunt preluați de ficat.

Anomaliile de transport şi metabolism ale chilomicronilor predispun la ateroscleroză, deoarece chilomicronii şi resturile de chilomicroni sunt preluați de către celulele de la nivelul peretelui vascular, inclusiv de macrofage (care se transformă în celule spumoase).

Calea endogenă transportă lipidele de la ficat la țesuturile periferice şi de la aceste țesuturi înapoi la ficat.

În ficat, TG, Col, FL şi apoB100 sunt preluate în VLDL native şi secretate în circulație. După hidroliza TG de către LPL, resturile de VLDL (IDL) pot ajunge înapoi la ficat sau pot fi transformate în LDL.

Cele mai multe LDL plasmatice sunt preluate de către ficat, iar celelalte sunt furnizate țesuturilor periferice care utilizează Col.

Receptorii LDL sunt factorii majori în determinarea nivelurilor plasmatice de LDL colesterol, ratei de secreție a VLDL în plasmă şi ratei de conversie a VLDL în LDL.

Creşterea nivelului de LDL colesterol şi apoB100 sunt factori de risc pentru **aterosclerozăă**. Rolul VLDL în ateroscleroză este mai puțin sigur, fiind probabil datorat nivelului ridicat al resturilor de VLDL (bogate în colesteril-esteri).

HDL are rol antiaterogenic, existând tipuri diferite de HDL. HDL "sărac" în colesterol (HDL_3) primeşte colesterol liber (mediat de LCAT) şi îl transformă în în esteri de colesterol, conducând la formarea de HDL_2. HDL_2 poate fi convertit înapoi în HDL_3 sau preluat din plasmă de către ficat şi celulele producătoare de hormoni steroizi.

Reducerea HDL creşte riscul aterosclerotic datorită creşterii asociate a lipoproteinelor care conțin apoB.

Chilomicronii reprezintă forma de transport a TG alimentare. Emulsionate de sărurile biliare, TG sunt apoi hidrolizate de lipaza pancreatică în AG şi monogliceride, componente care sunt absorbite în enterocit. Monogliceridele sunt reesterificate în TG, care sunt apoi transformate în Ch împreună cu Col alimentar şi apoAI, AII, AIV şi B48.

Normal, catabolismul Ch se desfăşoară pe parcursul primei ore postprandial. Hidroliza TG din Ch se produce prin intermediul lipoproteinlipazei (LPL) endoteliale capilare.

Aproape toate TG endogene sintetizate în ficat sunt transportate de particulele **VLDL.** Ele sunt complexe lipoproteice mari, cu aprox. 90% lipide, din care majoritatea (60%) sunt TG endogene (sintetizate la nivel hepatic), conținând, de asemenea, şi apoproteine din grupele apoB100 şi apoE, C.

VLDL sunt catabolizate prin hidroliza, LDL-dependentă, a TG într-o formă tranzitorie de VLDL restante; prin pierdere în continuare de TG trec în IDL (intermediate density lipoprotein).

LDL sunt complexe lipoproteice cu 70-80% lipide, din care aprox. 36% este Col esterificat cu acid linoleic → LDL sunt particule cu rol proaterogen; mai conține apoB100. Particulele LDL au 2 surse:

- Prin îmbogățirea cu Col a IDL;
- Prin catabolizarea la nivelul ficatului a VLDL.

LDL migrează electroforetic în banda beta, nu dă opalescența serului; rolul principal al LDL este de a furniza colesterol către celule.

Catabolizarea LDL se realizează pe 2 căi:

1. **Calea specifică**, mediată prin receptorul (R) reglabil pentru LDL (70-80% din Col). La nivelul ficatului şi a unor celule extrahepatice (glande suprarenale, limfocite), există R care recunosc lizina şi arginina din apoB100. Complexul LDL-R este internalizat prin endocitoză şi, prin intermediul enzimelor lizozomale, se produce degradarea componentelor sale.

2. **Calea nespecifică**, mediată prin R scavenger nereglabili ai macrofagelor. Această cale de îndepărtare a 30% din Col nu este însoțită de un mecanism de

inhibiție prin feed-back negativ a sintezei endogene de Col şi a sintezei de receptori (de aceea se consideră că este o cale nereglabilă). Astfel, macrofagele încărcate cu Col devin celule spumoase, mecanismul fiind implicat în producerea plăcilor de aterom şi a xantoamelor.

HDL migrează electroforetic în banda alfa, conține 50% apoproteine şi 50% lipide, din care 18-20% colesterol → particulă cu **rol antiaterogen**; mai conține apo A1, A2, C şi E.

HDL participă la 2 procese:

- Transportul invers al Col de la țesuturile periferice la ficat;
- Lipoliză: HDL cedează cofactorul apoCII lipoproteinelor bogate în TG (VLDL şi Ch), participând la catabolismul lor.

Acestea reflectă rolul protector antiaterogen al HDL.

II. PATOGENIA TULBURĂRILOR METABOLISMULUI LIPIDIC

Hiperlipemiile definesc creşteri ale Col şi/sau ale TG peste valoarea normală de 200 mg/dl.

Dislipidemiile se referă la scăderea Col-HDL sub valoarea de 35 mg/dl, scădere care poate fi sau nu asociată cu hiperlipemie.

HIPERLIPOPROTEINEMII

Hiperlipoproteinemiile (HLP) sunt clasificate după mai multe criterii.

După implicarea sau nu a factorilor genetici, HLP sunt:

- *primare* (de regulă genetice)
- *secundare* (reprezintă un simptom în cadrul altor afecțiuni).

Ambele sunt clasificate de către Asociația Europeană de Ateroscleroză în hipercolesterolemii, hipertrigliceridemii şi hiperlipidemii mixte sau combinate (tabel XXII).

Tabel XXII. **Clasificarea hiperlipidemiilor**

Tip de hiperlipidemie	*Parametrii lipidici urmăriți*
Hipercolesterolemii: • De graniță • Moderate • Severe	Colesterol: • 200-249 mg/dl • 250-300 mg/dl • peste 300 mg/dl
Hipertrigliceridemii: • Moderate • Severe	Trigliceride: • Sub 200 mg/dl • Peste 200 mg/dl
Hiperlipemii combinate: • Moderate • Severe	 • Col 200-300 mg/dl, TG 200-400 mg/dl • Col peste 300 mg/dl, TG peste 400 mg/dl

Hiperlipoproteinemii primare

Au fost clasificate de Frederickson în funcție de aspectul fenotipic, respectiv, după aspectul serului, metodele de separare a lipoproteinelor (ultracentrifugare şi electroforeză) şi examenul biochimic al serului (tabel XXIII).

Tabel XXIII. **Clasificarea principalelor tipuri de HLP după Frederickson**

Tipul de HLP	Lipoproteina caracteristică	Corespondența în clasificarea actuală
I	Chilomicroni	Hipertrigliceridemie
IIa	LDL	Hipercolesterolemie
IIb	LDL şi VLDL	Hiperlipidemie mixtă
III	IDL	Hiperlipidemie mixtă
IV	VLDL	Hipertrigliceridemie
V	VLDL şi chilomicroni	Hipertrigliceridemie
VI	HDL	Hipercolesterolemie

Hiperchilomicronemia familială (HLP tipl)

Afecțiunea este determinată de deficiența genetică de lipoproteinlipază sau de cofactorul său, apoCII. Scăderea secundară a catabolismului Ch determină acumularea lor în plasmă, la peste 12 ore după un prânz bogat în lipide.

Clinic, boala se caracterizează prin:

- *Crize repetate de pancreatită acută*: Ch sunt degradați nespecific de către lipaza pancreatică, iar liza incompletă a TG şi a FL eliberează acizi graşi şi lizolecitina, capabili să inițieze autodigestia pancreasului;
- *Hepatosplenomegalie*, prin acumularea de Ch în celulele din ficat şi splină;
- *Xantoame multiple şi xantelasme*: depozite lipidice determinate de acumularea de Ch în histiocite.

Dieta fără grăsimi ameliorează simptomatologia. Afecțiunea nu se asociază cu ateroscleroză precoce.

Paraclinic, afecțiunea prezintă:

- *Testul Ch pozitiv*: serul păstrat la 4 grade formează în eprubetă un supernatant cremos şi un infranatant clar;
- *Ultracentrifugarea*: ↑ Ch;
- Nivelul TG serice este crescut, nivelul Col fiind normal.

Hipercolesterolemia familială (HLP tip II)

Este o afecțiune determinată de mutații ale genei care codifică receptorul pentru LDL, cu scăderea activității receptorului pentru LDL.

Nivelul LDL plasmatic creşte la peste 6-8 ori valoarea normală. Aceasta determină acumularea Col în histiocite, cu formarea de xantoame cu diferite localizări: tendinoase, subperiostale.

Scăderea turn-over-ului plasmatic al LDL creează condițiile penetrării LDL în peretele arterial şi încorporării sale în celulele spumoase, precum şi posibilitatea unor modificări ale LDL prin oxidare. LDL oxidat are potențial citotoxic pentru endoteliul vascular şi posibilitatea recunoaşterii de către receptorii scavenger nespecifici de la nivelul celulelor monocite subendoteliale. Astfel este explicat potențialul aterogen al particulelor LDL.

Clinic, afecțiunea devine simptomatică în decadele 3-4 de vârstă prin:

- ATS coronariană, cerebrală;
- Xantoame tendinoase (cot, genunchi, tendonul lui Achile), xantelasme sau arc cornean, prin depunerea de colesterol în cornee.

Paraclinic:

Tipul IIa:

- Caracterizat fenotipic prin creşterea LDL;
- Aspectul macroscopic al serului: clar;
- Biochimic: creşterea colesterolemiei, cu un nivel normal al TG;
- Electroforeza: lărgirea benzii beta.

Tipul IIb:

- Caracterizat fenotipic prin creşterea LDL, VLDL sau a ambelor;
- Creşterea nivelului seric al Col şi a TG este în general moderat şi nu se însoțeşte de apariția xantoamelor; riscul aterogen este crescut;
- Serul este difuz opalescent;
- Nivelele TG şi a Col sunt crescute;
- Electroforeza: benzile prebeta şi beta intense, dar distincte.

Disbetalipoproteinemia familială (HLP tip III)

Afecțiunea rezultă din acumularea în plasmă a particulelor rezultate din catabolismul parțial al VLDL (IDL) şi al Ch (Ch restanți).

Acumularea acestor particule care conțin TG şi esteri de Col rezultă din scăderea captării lor de către ficat, prin intermediul receptorului pentru apoE. Apoproteina E mediază captarea hepatică rapidă a Ch restanți şi a IDL, datorită afinității sale deosebite pentru receptorul LDL şi receptorul pentru Ch restanți.

Clinic:

- Xantoame cutanate = depuneri lipidice pe palme şi plante sau sub formă de xantoame tuberoase mari şi nodulare, localizate la cot şi genunchi;
- Ateroscleroză precoce, coronariană, carotidiană, pe aorta abdominală, pe arterele periferice.

Paraclinic:

- Ser lactescent, uneori cu test Ch pozitiv;
- Biochimic: ↑ TG şi a Col;
- Electroforeză: banda beta largă (broad beta), din poziția prebeta până în poziția beta;

Hipertrigliceridemia endogenă (HLP tip IV)

Este o afecțiune monogenică caracterizată prin scăderea catabolismului VLDL şi prin agravarea sa în condiții care se însoțesc de exacerbarea hipertrigliceridemiei (obezitate, hiperglicemie).

Clinic:

- Asociere cu obezitatea, DZ, hiperinsulinism, HTA, hiperuricemie, patoalimentație;
- Exacerbarea hiperTG în prezența unor factori precipitanți: hiperglicemie, consum de alcool, hipotiroidie, contraceptive orale; datorită acestui comportament, acest tip se mai numeşte şi carbohidrat-indus.
- Ateroscleroză precoce.

Paraclinic:

- Ser opalescent difuz;
- Nivelul TG serice este crescut;
- Electroforeza: banda pre beta intensă.

Hipertrigliceridemia mixtă, endogenă şi exogenă (HLP tip V)

Afecțiunea se caracterizează prin creşterea nivelului TG exogene (Ch) şi a TG endogene (VLDL), datorită unui defect genetic în catabolismul lipoproteinelor bogate în TG (Ch şi VLDL).

Clinic, afecțiunea devine manifestă în condițiile unor factori precipitanți care cresc nivelul seric al TG (obezitate sau scăderea toleranței la glucoză):

- Xantoame mici, diseminate pe toată suprafața corpului;
- Crize de pancreatită acută.

Paraclinic:

- Aspectul macroscopic al serului: supernatant cremos şi infranatant opalescent;
- Nivelul seric al TG este foarte crescut.

Hiperalfalipoproteinemia (HLP tip VI)

Se caracterizează prin creşterea HDL şi creşterea moderată a colesterolemiei.

Afecțiunea este asociată cu creşterea moderată a longevității şi cu scăderea riscului aterogen, pentru că creşterea HDL-Col are rol protector aterosclerotic.

Creşterea HDL a fost asociată cu consumul moderat şi susținut de alcool (vin). De asemenea, sinteza de HDL este crescută la femei până la menopauză, pentru că estrogenii stimulează sinteza de HDL.

HIPERLIPOPROTEINEMII SECUNDARE

Hiperlipoproteinemiile secundare reprezintă tulburări dobândite în metabolismul lipoproteinelor, tabloul clinic fiind dominat de boala de bază.

Hiperlipoproteinemia din diabetul zaharat

Diabetul zaharat (DZ) este o afecțiune complicată cu ATS precoce, la această asociere patogenică contribuind şi HLP.

- În DZ de tip 1, există o creştere a producției VLDL, absența insulinei induce deficiența LPL şi creşterea VLDL şi Ch;
- În DZ de tip 2, creşte numai nivelul VLDL.

Clinic, **hipertrigliceridemia** din DZ se manifestă sub 3 forme:

1. Clasica hiperlipemie diabetică secundară unei deficiențe cronice de insulină. Nivelul TG creşte progresiv şi este însoțit de xantoame eruptive, hepatomegalie, cetoză;

2. Hipertrigliceridemie cu cetoacidoză**:** deficiența absolută de insulină determină mobilizarea AG din țesutul adipos, ceea ce permite atât creşterea sintezei hepatice de VLDL, cât şi formarea de corpi cetonici.

3. Hipertrigliceridemie familială la pacienți diabetici obezi; menținerea unui nivel crescut de TG în condițiile unei glicemii normale terapeutic, permite suspicionarea unui defect genetic în metabolismul LP.

Creşterea nivelului Col în condițiile DZ este secundară următoarelor mecanisme:

- Deficiența de insulină determină ineficiența ciclului Krebs şi permite transformarea acetil CoA în Col;
- Modificarea oxidativă sau prin glicare a particulelor LDL determină catabolismul preferențial al LDL pe calea receptorilor scavenger în defavoarea celor reglabili, favorizând creşterea sintezei endogene de Col şi procesul de ATS;
- Apariția unei apoproteine specifice (apo a) care se leagă prin punți disulfurate de apoB100, formând Lp(a) care, de asemenea favorizează sinteza endogenă de Col, având rol în aterogeneză şi trombogeneză.

Datorită celor doi factori de risc aterogeni (TG şi Col), DZ se complică cu macroangiopatie diabetică, care din punct de vedere histologic, este identică cu ateroscleroza.

Hiperlipoproteinemiile secundare din alcoolismul cronic

Metaboliții alcoolului stimulează sinteza AG şi TG, rezultatul fiind creşterea producției de VLDL. Alcoolul creşte de asemenea nivelul de HDL colesterol, prin stimularea apoAI.

Hiperlipoproteinemia din boli endocrine

Hipertiroidia

Hormonii tiroidieni intervin în metabolismul lipidelor sub toate aspectele. Tiroxina activează lipaza hormonodependentă din celula adipoasă, ceea ce favorizează degradarea TG de depozit cu creşterea secundară a acizilor graşi liberi. Aceştia sunt transportați la nivelul hepatocitului pentru a fi reesterificați şi transformați în *TG endogene*, care pot fi apoi trimise în *circulația sanguină ca VLDL*. Creşterea sintezei hepatice de VLDL determină asocierea **fenotipului IV de HLP cu hipertiroidia**.

Hipotiroidia

Poate cauza hiperlipoproteinemie prin unul din următoarele mecanisme:

- alterarea receptorului LDL şi a funcției LPL, ceea ce induce creşterea LDL;
- reducerea activării TGLH, ceea ce induce o creştere a nivelului HDL;
- obezitate, dacă este prezentă.

Hiperlipoproteinemiile secundare din stres

Hormonii care asigură substratul endocrin al sindromului reacțional la stres sunt responsabili de tulburările metabolice (catecolamine, cortizol, hormoni tiroidieni). Acțiunea lor explică tabloul metabolic:

- hiperglicemie cu scăderea toleranței la glucoză;
- creşterea acizilor graşi liberi plasmatici;
- hipercolesterolemie şi hipertrigliceridemie. Aceasta impune o atenție deosebită pe patologia cardio-vasculară.

Hiperlipoproteinemia din patoalimentație

Alimentația este unul din cei mai importanți factori reglatori ai metabolismului lipidic.

HLP din alimentația excesivă în lipide: lipidele saturate din produse animale cresc nivelul Col prin inhibiția receptorilor pentru LDL în ficat. De asemenea, aceasta se asociază cu hipertrigliceridemie prin creşterea sintezei de TG endogene la nivel hepatic. Acizii graşi polinesaturați în forma trans (formați prin hidrogenare a celor *cis* cu solidificarea lor, de exemplu formarea margarinei) au acelaşi efect de creştere a nivelului Col şi a TG. Acizii graşi polinesaturați forma cis (ulei vegetal forma lichidă) şi cei mononesaturați scad nivelul Col.

HLP din alimentația excesivă în glucide: zaharurile rafinate stimulează celulele β pancreatice cu apariția unui hiperinsulinism secundar. Aceasta favorizează stocarea surplusului energetic sub formă de TG adipocitare. De asemenea, hiperinsulinismul cronic poate fi considerat un factor de risc cardiovascular.

HLP din alimentația excesivă în proteine: alimentația bogată în proteine, în special în aminoacizi cuaternari (valină, leucină, izoleucină) este însoțită de stimularea sintezei de hormoni lipolitici (STH, glucagon) şi de creşterea sintezei de novo de Col.

HLP din obezitate

- Este situația cea mai frecventă. Mecanismele hiperlipemiante sunt de fapt o sinteză a celor prezentate, cu sublinierea anumitor particularități consumul crescut de aminoacizi cuaternari (valină, leucină, izoleucină) stimulează secreția de insulină, cu apariția unui hiperinsulinism; de asemenea, aceşti aminoacizi sunt implicați şi în dezvoltarea profilului hormonal al obezității, deoarece ei stimulează sinteza de STH şi cortizol;
- consumul de zaharuri rafinate participă la accentuarea hiperinsulinismului;
- frecvența meselor este invers proporțională cu creşterea masei țesutului adipos şi cu apariția obezității: un singur prânz hipercaloric stimulează sinteza de TG şi Col la nivel adipocitar şi hepatic.

Apariția obezității creşte riscul dezvoltării HLP şi a aterosclerozei.

HLP din bolile renale

Sindromul nefrotic se însoțeşte de creşterea permeabilității membranei bazale glomerulare (MBG), cu proteinurie şi hipoalbuminemie. Aceasta determină scăderea presiunii coloidosmotice şi stimularea nespecifică a sintezei hepatice de apoproteine şi de Col, cu creşterea nivelului seric al unor fracții lipoproteice.

S-a mai constatat o scădere a activității LPL, probabil datorită pierderii sale prin urină. Aceasta contribuie la scăderea catabolismului endogen al VLDL.

HIPOLIPOPROTEINEMII

Sunt afecțiuni caracterizate prin scăderea nivelului plasmatic a LP, cu consecințe la fel de grave asupra metabolismului general ca şi hiperlipoproteinemiile. Ele pot fi de cauză ereditară sau dobândită.

Hipolipoproteinemii de cauză ereditară

Abetalipoproteinemia

Afecțiune caracterizată prin defect ereditar de sinteză a apoproteinei B, ceea ce determină absența din plasmă a tuturor LP care conțin apo-B (Ch, LDL şi VLDL).

Clinic, afecțiunea se caracterizează prin malabsorbția lipidelor şi a vitaminelor liposolubile, cu acumularea TG în intestin şi ficat, acantocitoză, neuropatie.

Paraclinic, nivelele de TG şi Col sunt scăzute.

Boala Tangier (analfalipoproteinemia)

Se datorează unui defect al apoA, reducerea activării pro-apo-AI conducând la absența HDL şi generarea de resturi de Ch, care sunt stocați sub formă de esteri de Col în celulele fagocitare.

Clinic, afecțiunea se caracterizează prin hipertrofie amigdaliană, hepatomegalie, splenomegalie, limfadenopatie, polineuropatie.

Deşi există anomalii de stocaj ale lipidelor, afecțiunea nu se însoțeşte de ATS prematură.

Hipolipoproteinemii dobândite

Ele însoțesc afecțiunile hepatice cronice, prin lipsa de sinteză sau de esterificare a Col, ca o consecință a sindromului hepatopriv.

Alte cauze de hipolipoproteinemii:

- Malabsorbție/malnutriție (alcoolism, boli gastrointestinale)
- Boli maligne (ale sistemului hematopoietic)

Efectele unor medicamente asupra metabolismului lipidic

Medicamente hipolipemiante

Statinele, inhibitori ai 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductaza, au revoluționat tratamentul hipercolesterolemiei. Studii angiografice au demonstrat că aceşti compuşi reduc progresia şi pot induce regresia leziunilor aterosclerotice. Aceste efecte s-au regăsit în reduceri semnificative ale morbidității şi mortalității de cauză cardiovasculară în multe studii clinice. Efectele benefice ale inhibitorilor de HMG-CoA reductaza includ:

- Inhibiția biosintezei colesterolului
- Creşterea preluării şi degradării LDL

- Inhibiția oxidării LDL
- Inhibiția expresiei receptorilor scavenger.

Statinele modulează de asemenea o serie de procese care contribuie la:

- Reducerea acumulării colesterolului esterificat în macrofage
- Creşterea sintezei endoteliale de NO
- Reducerea procesului inflamator
- Creşterea stabilității plăcii aterosclerotice
- Refacerea activității plachetare şi a procesului de coagulare (Fig. 13).

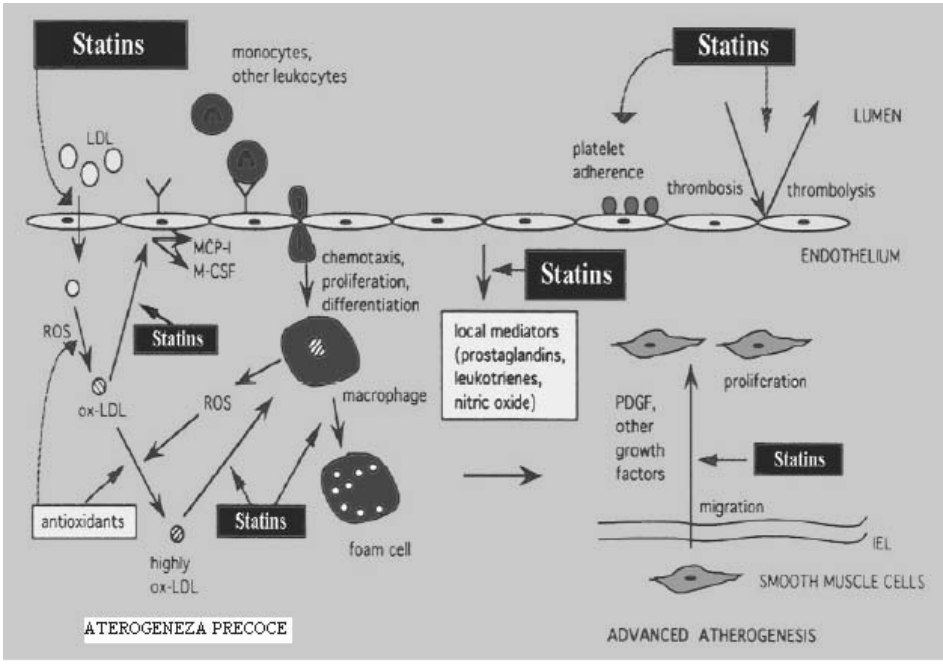


Fig. 13. **Efectele statinelor asupra procesului aterosclerotic (după C. Stancu, 2001)**

Tratamentul cu *fibrați*, o clasă de medicamente larg utilizate pentru modificările lipidice, determină o scădere substanțială a trigliceridelor plasmatice, fiind de obicei asociate cu o scădere moderată a LDL colesterolului şi o creştere a concentrațiilor HDL colesterolului. Aceste efecte sunt mediate, cel puțin în parte, prin alterări în transcripția genelor care codează proteinele care controlează metabolismul lipoproteinelor.

S-a dovedit că numeroase ***medicamente antihipertensive*** au efecte adverse metabolice, cum ar fi anomalii ale metabolismului lipidic.

Diureticele: există o relație bine definită între tratamentul cu diuretice şi dislipidemie. Aceste efecte, întâlnite în tratamentul cu diuretice tiazidice şi diuretice de ansă, dar nu şi la diureticele economisitoare de potasiu ca spironolactona, sunt independente de greutatea corporală, dar sunt strâns dependente de doză.

Agenții beta-blocanți: beta-blocanții fără activitate simpatomimetică intrinsecă au efecte adverse asupra metabolismului lipidic, dar beta-blocanții cu activitate simpatomimetică intrinsecă nu au astfel de efecte. Din punct de vedere metabolic deci, ultima categorie reprezintă soluția ideală.

Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) şi *blocanții canalelor de calciu*: atât IECA, cât şi blocanții calcici nu exercită efecte negative asupra metabolismului lipidic. IECA şi blocanții canalelor de calciu sunt neutre din punct de vedere metabolic, existând dovezi care arată că asocierea unui IECA sau a unui blocant calcic cu un diuretic poate reduce din efectele adverse ale ultimului.

Capitolul 10.

FIZIOPATOLOGIA ATEROSCLEROZEI

Ateroscleroza (ATS) este o boală inflamatorie cronică a **arterelor de calibru mare şi mijlociu**. Definiția sa este anatomopatologică, iar manifestările clinice nu survin decât după mulți ani de evoluție infraclinică.

Etiologia ATS este multifactorială şi, pentru a influența evoluția bolii, trebuie tratat ansamblul de factori de risc modificabili.

ATS este definită ca fiind o asociere variabilă de modificări ale intimei arterelor de calibru mare şi mijlociu, constând într-o acumulare focală de lipide, glucide complexe, sânge, țesut fibros şi depozite calcare, toate acestea acompaniindu-se de modificări ale mediei.

Leziunile aterosclerotice se dezvoltă predominant în anumite regiuni predispuse: zone de ramificație ale arterelor sau regiuni cu flux sangvin turbionar. Principalele artere afectate de ateroscleroză sunt aorta şi arterele coronare, arterele cerebrale, arterele renale, intestinale şi ale membrelor inferioare (arterele poplitee).

I. NOȚIUNI INTRODUCTIVE

Structura normală a peretelui arterial

Peretele arterial este constituit de la interior spre exterior din 3 straturi:

Intima - un strat unic de celule endoteliale unite cu o zonă subendotelială foarte fină formată din colagen şi mucopolizaharide. Celulele endoteliale exercită funcții importante:

1. Nutritive pentru peretele arterial;
2. Reglatoare ale hemostazei primare, coagulării şi fibrinolizei;
3. Modulatoare ale vasomotricității.

Media - formată din mai multe straturi concentrice de celule musculare netede.

Adventicea - învelişul prin care artera se delimitează de țesuturile învecinate şi care conține nervi şi artere (vasa vasorum) (Fig. 14).

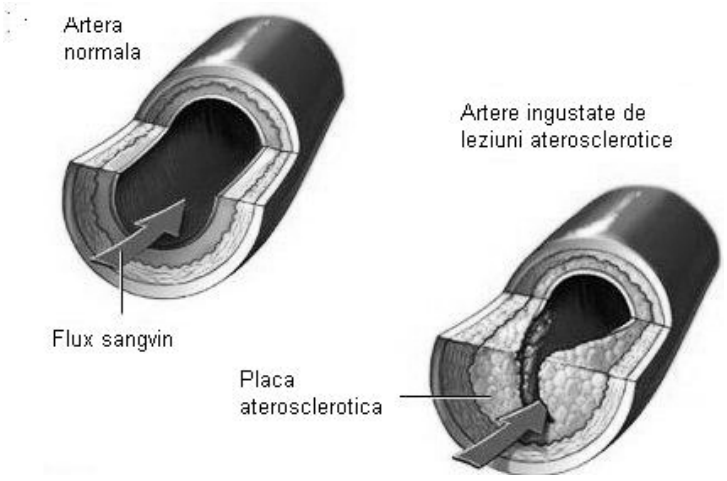


Fig. 14. **Perete arterial normal şi artera îngustată de o placă aterosclerotică** (2005 Nucleus Communications, Inc.)

Funcțiile endoteliului

Echilibrul între hemostază şi tromboză

Endoteliul vascular joacă un rol ambivalent, antitrombotic, atunci când este intact şi trebuie să mențină fluiditatea sângelui circulant, şi protrombotic, odată cu activarea lui şi apariția leziunii vasculare, cu scopul de a opri hemoragia.

Rolul antitrombotic

În mod fiziologic, endoteliul împiedică aderarea sau activarea plachetară datorită prezenței glicocalixului (proteină încărcată negativ) şi sintezei mediatorilor, cum ar fi prostaciclina (PGI_2), puternic inhibitor al agregării plachetare. Celulele endoteliale sintetizează şi alți factori antitrombotici care inhibă sau limitează coagularea: antitrombina III, α2-macroglobulina.

Rolul protrombotic

Lezarea endoteliului favorizează aderarea plachelelor prin intermediul secreției factorului von Willebrand la suprafața luminală a vasului. De asemenea, endoteliul este capabil să declanşeze coagularea prin exprimarea tromboplastinei tisulare (care inițiază mecanismul extrinsec al coagulării plasmatice).

Reglarea tonusului vascular

Tonusul vascular este rezultatul stimulării nervoase (simpatice şi parasimpatice) sau hormonale (sistemul renină-angiotensină). Endoteliul are de asemenea capacitatea de a produce factori vasodilatatori (PGI_2, oxid nitric - NO) şi factori vasoconstrictori (endotelină, angiotensină II).

NO este un important agent vasodilatator, prostaciclina având, de asemenea, acțiune vasorelaxantă.

Odată cu îmbătrânirea organismelor, capacitatea de sinteză şi de secreție a celulelor endoteliale este diminuată. Producția de NO şi de prostaciclină se reduc şi ca urmare se modifică caracteristicile vasodinamice ale vaselor.

Reglarea permeabilității vasculare

Integritatea structurală şi funcțională a endoteliului este esențială în reglarea trecerii macromoleculelor şi extravazarea celulelor circulante, cum ar fi leucocitele. Traversarea endoteliului vascular depinde atât de mărimea moleculelor circulante, cât şi de structura endoteliului.

Traversarea endoteliului se poate face pe 2 căi:

1. calea intracelulară, prin difuzie directă prin membrana celulară sau prin canale transendoteliale;
2. calea intercelulară, prin infiltrare printre celulele endoteliale.

Creşterea permebilității în condiții patologice este datorată deschiderii joncțiunilor intercelulare, consecința contracției celulelor endoteliale. În condiții de inflamație, celulele endoteliale exprimă molecule de adeziune care facilitează pasajul prin endoteliu a anumitor tipuri de leucocite.

II. ETIOLOGIA ATS

Cercetările etiologice privind ATS au relevat că apariția manifestărilor clinice se asociază cu prezența mai multor factori, ceea ce sugerează o etiologie multifactorială a bolii (tabel XXIV).

Tabel XXIV. **Factori majori de risc pentru ateroscleroză**

	Factori de risc
Factori nemodificabili	Vârsta Sexul masculin Predispoziția familială
Factori modificabili	Dislipidemia Hipertensiunea arterială Fumatul Diabetul zaharat Obezitatea Sedentarismul

FACTORII DE RISC

Factorii de risc nemodificabili

Vârsta

Vârsta este un factor de risc major nemodificabil, manifestările clinice ale ATS apărând în general după deceniul al 4-lea de viață la bărbați şi după deceniul al 5-lea de viață la femeie.

Sexul masculin

Bărbații sunt mai expuşi riscului aterosclerotic decât femeile. Femeile sunt protejate față de ATS până la menopauză, prin efectul protector antiaterosclerotic al estrogenilor, cu excepția cazurilor când există diabet zaharat, hiperlipidemie sau hipertensiune arterială severă. După menopauză, protecția scade lent, astfel că frecvența infarctului miocardic la cele două sexe devine egală între decada a 7-a şi a 8-a de viață.

Predispoziția familială

Există o predispoziție familială bine definită pentru ATS. În unele cazuri, este vorba despre o agregare familială a altor factori de risc, cum ar fi hipertensiunea arterială şi diabetul zaharat.

În alte situații, se pot pune în evidență tulburări genetice ale metabolismului lipoproteinelor, ceea ce duce la nivele crescute ale lipidelor în sânge, prototipul tulburărilor genetice ale metabolismului lipidic fiind hipercolesterolemia familială.

Factorii de risc modificabili

Hipercolesterolemia

Hipercolesterolemia este probabil factorul de risc cel mai important pentru ateroscleroză şi deci pentru bolile coronariene. De fapt, riscul cardiovascular se referă la creşterea LDL-colesterolului şi scăderea HDL-colesterolului.

Numeroase argumente pledează pentru importanța in vivo a particulelor LDL oxidate. Rolul aterogen al particulelor LDL oxidate constă în:

- sunt citotoxice pentru endoteliu;
- favorizează formarea celulelor spumoase;
- inhibă motilitatea macrofagelor ajunse în zona subendotelială;
- stimulează secreția factorilor chemotactici pentru macrofage.

Rolul antiaterogen al particulelor de HDL constă în:

- fixarea la suprafața macrofagelor şi mobilizarea colesterolului intracelular;
- transportul colesterolului de la celule la ficat;
- efectul protector antioxidant exercitat față de particulele LDL.

Hipertensiunea arterială

Hipertensiunea arterială se defineşte ca o presiune arterială sistolică mai mare decât 140 mm Hg sau o presiune arterială diastolică mai mare de 90 mm Hg.

Hipertensiunea arterială determină o creştere a stresului de forfecare asupra peretelui arterial. Acesta la rândul său produce activarea endoteliului, care reprezintă evenimentul inițial în dezvoltarea aterosclerozei (tabel XXV).

Tabel XXV. **Implicarea HTA în aterogeneză**

- Determină activarea endoteliului
- Stimulează transportul şi acumularea lipoproteinelor în endoteliu
- Stimulează formarea radicalilor liberi de oxigen şi a LDL oxidate
- Stimulează acumularea de colagen şi îngroşarea scleroasă

Fumatul

Este un factor de risc major pentru arterită; 90% din pacienții cu această afecțiune sunt fumători. Prin acțiunea sa trombogenă şi vasoconstrictivă coronariană, fumatul creşte frecvența infarctului de miocard şi a morții subite la fumători (tabel XXVI).

Tabel XXVI. **Implicarea fumatului în aterogeneză**

- Acțiune vasoconstrictoare
- Stimulează agregarea plachetară
- Stimulează oxidarea LDL-colesterolului
- Scăderea HDL-colesterolului

Nocivitatea tutunului este foarte importantă în cazul asocierii fumatului şi contraceptivelor orale la femeia tânără – riscul pentru hemiplegie şi infarct miocardic poate creşte de 20 de ori în acest caz.

Diabetul zaharat (DZ)

În primul rând, este vorba de DZ noninsulinodependent (de tip 2), asociat cu obezitate. În mai bine de jumătate din cazuri, există anomalii ale bilanțului lipidic, cu hipertrigliceridemie şi scăderea HDL-colesterolului (tabel XXVII).

Riscul ateromatos este de 2 ori mai mare la diabetici şi complicațiile aterosclerozei reprezintă prima cauză de mortalitate la diabetici. Astfel, mortalitatea prin infarct de miocard este dublă, comparativ cu nondiabeticii, iar accidentele vasculare cerebrale sunt asociate cu o mortalitate foarte mare în faza acută.

Tabel XXVII. **Implicarea diabetului în aterogeneză**

Hiperglicemia determină:
• Dislipoproteinemii (glicarea LDL, hiperVLDL, scăderea HDL)
• Creşterea sintezei de colagen a celulelor musculare netede
• Creşterea permeabilității endoteliale
• Creşterea agregării plachetare
Hiperinsulinismul determină:
• Migrarea şi proliferarea celulelor musculare netede
• Diminuarea activității fibrinolitice

Obezitatea

Depăşirea greutății ideale cu peste 30% creşte riscul de mortalitate prin boli cardiovasculare ischemice. Riscul pare să fie asociat, în special, cu depunerea adipozității în regiunea abdominală, deoarece obezitatea abdominală este asociată frecvent cu *hipertrigliceridemie*, *scăderea toleranței la glucoză* şi *hipertensiunea arterială*. La această asociere, denumită sindromul metabolic, riscul complicațiilor cardiovasculare ischemice este major.

Prezența factorilor de risc multipli are un efect sinergic. Astfel, dacă sunt prezenți 3 factori de risc (hiperlipidemia, hipertensiunea arterială şi fumatul), riscul de infarct miocardic este de 7 ori mai mare decât în prezența unui singur factor. Prezența a 2 factori de risc creşte riscul cardiovascular de 4 ori.

III. PATOGENIA ATS

Actualmente, leziunea endoteliului este considerată a fi evenimentul primar în patogeneza plăcii aterosclerotice. Endoteliul este morfologic intact în cursul dezvoltării aterosclerozei. De fapt, endoteliul îşi conservă integritatea structurală în cursul dezvoltării aterosclerozei, dar se prezintă într-o stare de activare, ceea ce se poate defini ca o **disfuncție endotelială**.

Ateroscleroza este rezultatul unor modificări care evoluează pe etape mari de timp, de ani sau zeci de ani. Fiecare moment evolutiv presupune dezechilibrul mecanismelor proaterogene şi antiaterogene. Mult timp, ateroscleroza se dezvoltă silențios, dar pentru a se manifesta clinic este necesară complicarea plăcii aterosclerotice, ceea ce duce la ischemia țesuturilor dependente de vasele afectate. Se poate afirma că ateroscleroza debutează silențios şi se termină zgomotos.

Cele mai importante etape în evoluția aterosclerozei sunt:

- Disfuncția endotelială
- Recrutarea monocitelor circulante
- Progresia leziunii aterosclerotice
- Complicarea plăcii aterosclerotice

A. Disfuncția endotelială

Cauzele disfuncției endoteliale:

LDL oxidate

LDL în stare nativă sunt incapabile să determine aterogeneza *in vitro.* Deşi aceste lipoproteine intră în spațiul subendotelial al arterelor, ele nu sunt nici fagocitate de către macrofagele prezente în acest spațiu şi nici nu inițiază prin prezența lor o reacție inflamatorie. Este bine dovedit actualmente că doar *LDL modificate chimic prin oxidare au potențial aterogen*.

LDL oxidate au următoarele efecte:

- stimulează aderarea monocitelor la celulele endoteliale;
- produc eliberarea de către celulele endoteliale a unor produşi de activare a monocitelor;
- LDL puternic oxidate sunt citotoxice pentru celulele endoteliale şi alterează funcția de barieră a endoteliului.

Factorii hemodinamici

Mediul hemodinamic este un factor foarte important în explicarea intervenției endoteliului în aterogeneză. Zonele de forfecare oscilatorie sunt locurile de predilecție pentru dezvoltarea leziunilor de ateroscleroză.

HTA produce activarea endoteliului, care reprezintă evenimentul esențial în dezvoltarea aterosclerozei. Placa aterosclerotică se dezvoltă în zonele arborelui arterial unde presiunea este cea mai mare şi unde curgerea sângelui este turbulentă.

Citokinele proinflamatorii, cum ar fi TNF-α (factorul de necroză tumorală), IL-1 (interleukina) sau IF-γ (interferonul) sunt puternici activatori ai celulelor endoteliale. Au acțiune directă asupra endoteliului căruia îi alterează permeabilitatea, proprietățile antiadezive şi anticoagulante.

Infecțiile virale ale celulelor endoteliale (virusul herpes simplex, virusul imonodeficienței umane tip 1, chlamidii şi micoplasme) determină activarea celulelor endoteliale.

Hiperhomocisteinemia s-a observat că se asociază cu dezvoltarea prematură şi severă a ATS.

Activarea endotelială (disfuncția endotelială) intervine în aterogeneză prin următoarele mecanisme:

- tulburarea permeabilității endoteliului, permițând acumularea de LDL în intimă;
- favorizarea aderării monocitelor circulante, ducând la acumularea de macrofage în intimă;
- afectarea funcțiilor vasoactive, determinând vasospasmul;

- scăderea funcțiilor antiagregante şi anticoagulante ale endoteliului normal, conducând la creşterea funcțiilor proagregante şi procoagulante □ formare de trombi.

B. Recrutarea monocitelor circulante

Evenimentul cheie în cascada aterogenică, ce urmează acumulării de LDL în intimă, este reprezentat de recrutarea monocitelor sangvine în spațiul subendotelial. Acest proces implică următoarele etape:

- Contactul dintre monocite şi celulele endoteliale
- Migrarea transendotelială a monocitelor
- Activarea şi diferențierea monocitelor în macrofage
- Formarea celulelor spumoase şi a striurilor lipidice

Contactul dintre monocite şi celulele endoteliale

În zonele de turbulență hemodinamică, în care monocitele vin în contact prelungit cu suprafața endotelială, este favorizat un mecanism pasiv de recrutare a monocitelor. Este posibilă şi aderarea monocitelor la endoteliu, eveniment ce implică exprimarea pe suprafața celulelor endoteliale a situsului specific de aderare a monocitelor VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule), precum şi secreția de către endoteliu a unor factori chemotactici.

Migrarea transendotelială a monocitelor

Prezența LDL oxidate la nivel subendotelial exercită un efect chemotactic pentru monocite, determinând migrarea lor în intimă. Atrase de particulele de LDL oxidate, monocitele invadează spațiul endotelial, pătrunzând printre celulele endoteliale.

Activarea şi diferențierea monocitelor în macrofage

Monocitele ajunse în spațiul subendotelial se diferențiază în macrofage, care generează o gamă largă de produşi: specii reactive ale oxigenului, proteaze, lipaze. Macrofagele activate au capacitatea de a oxida lipoproteinele din spațiul subendotelial, stabilindu-se, astfel, un cerc vicios.

Formarea celulelor spumoase şi a striurilor lipidice

Macrofagele preiau LDL oxidate, ceea ce duce la transformarea lor în celule spumoase bogate în colesterol.

Macrofagele exprimă receptorul pentru LDL nativ doar într-o măsură limitată, dar posedă un receptor specific, numit "scavenger" (gunoier), pentru LDL oxidate. Acest receptor nu este reglat prin feed-back negativ (cum se întâmplă pentru receptorul LDL) şi, ca urmare, prin încărcarea macrofagelor în mod excesiv cu colesterol apar "celulele spumoase", datorită aspectului lor vacuolar. Celulele spumoase constituie un element important în modificările

vasculare ateroslerotice precoce, formând aşa numitele striuri lipidice. Până la acest stadiu, modificările peretelui arterial sunt reversibile (Fig. 15).

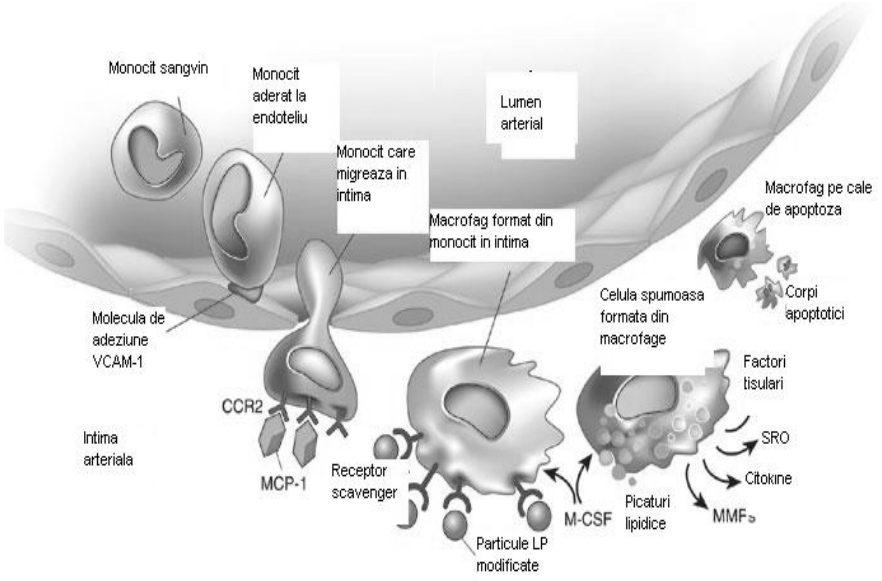


Fig. 15. **Progresia leziunii aterosclerotice**
(2005 Nucleus Communications, Inc.)
VCAM **–** vascular cell adhesion mollecule; MCP - 1 – monocyte chemotactic protein;
M-CSF – monocyte colony stimulating factor; MMPs – matrix metaloproteinse
SRO – specii reactive de oxigen

C. Progresia leziunii aterosclerotice

Progresia striurilor lipidice spre leziuni mai extinse şi mai complexe implică două procese cheie:

Necroza celulelor spumoase – se produce datorită citotoxicității LDL oxidate şi hipoxiei secundare infiltrării spațiului subendotelial cu macrofage.

Migrarea şi proliferarea celulelor musculare netede

Celulele musculare netede migrează din tunica medie a arterei înspre intimă sub acțiunea substanțelor chemotactice. Celulele musculare netede trec, de asemenea, de la „starea contractilă“, fiziologică, la „starea secretorie“ în care ele nu mai sunt contractile, ci sunt capabile de proliferare şi de eliberare a unor enzime care degradează matricea extracelulară.

Migrarea şi proliferarea celulelor musculare netede se face sub acțiunea factorilor de creştere şi substanțelor chemotactice eliberate de celulele endoteliale activate, de trombocitele aderente la locurile unde endoteliul este denudat, de macrofage şi de celulele musculare netede. Principalul factor

chemotactic şi mitogen este PDGF (platelet-derived growth factor) produs de trombocite, celule endoteliale, macrofage şi celule musculare netede. Unele din celulele musculare netede se încarcă cu lipide pentru a deveni celule spumoase.

D. Complicarea plăcii aterosclerotice

Faza terminală a aterosclerozei se asociază cu ruperea plăcilor aterosclerotice, în special a celor cu depozit lipidic mai mare (peste 40 % din volumul total al plăcii) şi caracterizate prin scăderea raportului celule musculare netede/celule spumoase.

Factorii care favorizează ruptura plăcii de atrom sunt:

- acumularea celulelor spumoase
- fisurarea învelişului fibros
- hemoragii intramurale
- creşterea miezului lipidic.

Ruptura plăcii poate fi superficială, când are loc numai denudarea endoteliului şi a celor mai superficiale fibre de colagen, sau profundă, când ruptura cuprinde tot stratul de colagen, extinzându-se până la depozitul ateromatos.

În cazul rupturilor profunde, sângele pătruns în placă intră în contact cu factori tromboplastinici, declanşându-se astfel activarea trombocitelor şi a sistemului coagulării. Inițial se formează un microtromb intramural (în perete), care poate evolua spre tromboză masivă cu obliterarea lumenului sau prin ruperea trombusului, cu accidente embolice (Fig. 16).

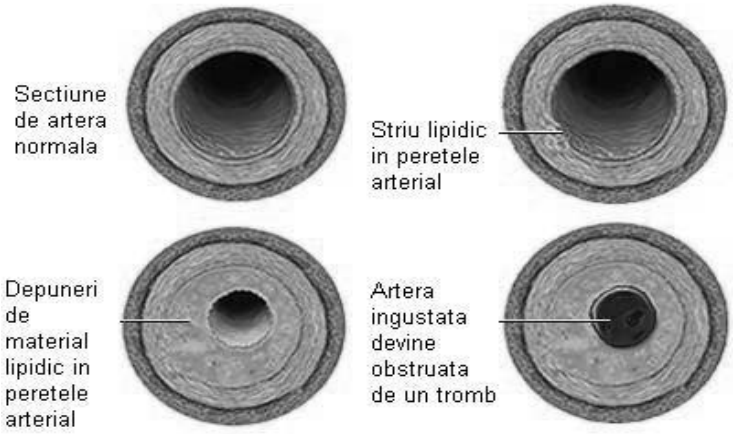

Sectiune de artera normala
Striu lipidic in peretele arterial
Depuneri de material lipidic in peretele arterial
Artera ingustata devine obstruata de un tromb

Fig. 16. **Evoluția procesului de ateroscleroză** (după Medical Encyclopedia, ADAM., http://www.nlm.nih.gov/medlineplus)

Complicațiile mai frecvente produse prin ruperea plăcilor aterosclerotice: infarctul de miocard, accidentul vascular cerebral.

Capitolul 11.

FIZIOPATOLOGIA ECHILIBRULUI ERITROCITAR

NOȚIUNI INTRODUCTIVE

Eritrocitele (hematiile, globulele roşii) sunt elemente figurate din sânge, celulele cele mai simple din organism. Funcția lor principală constă în protecția hemoglobinei şi transportul de către acest pigment a oxigenului atmosferic de la nivelul membranei alveolo-capilare la țesuturi. Hematiile, lipsite de nucleu şi de organite citoplasmatice păstrează un echipament enzimatic propriu, care le permite supraviețuirea şi îndeplinirea funcției de transport a oxigenului în sângele periferic timp de 120 de zile.

Hemoglobina este o cromoproteidă formată dintr-o parte proteică (globina) şi o parte prostetică (hemul), ce conține fier. În structura globinei intră 574 de a.a. grupați în 4 catene polipeptidice, două câte două identice între ele (2 lanțuri α şi 2 lanțuri non α, respectiv β, γ ori δ). Fiecare lanț polipeptidic are ataşată o grupare hem (patru per moleculă).

Forma eritrocitului normal este de disc biconcav cu marginile rotunjite. Acest aspect reprezintă o adaptare perfectă la funcția respiratorie, bazată pe difuziunea gazelor, deoarece sub această formă eritrocitele au suprafața cea mai mare la volumul cel mai mic.

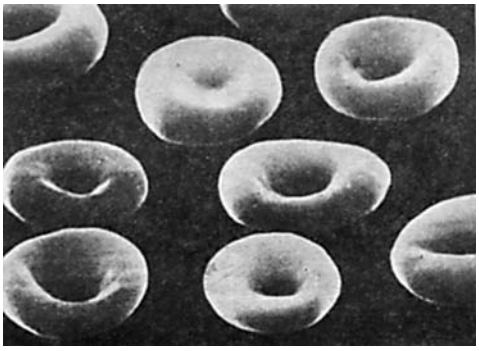


Fig. 17. **Eritrocite normale văzute tridimensional cu microscopul electronic stereoscan (mărire 5 000 x).** După H.J. Kayden şi M. Bessis.

Întinse în strat subțire pe frotiul necolorat, eritrocitele apar roz palide. Culoarea dată de hemoglobina eritrocitară fiind prea slabă, se recurge la colorația panoptică May-Grunwald-Giemsa (MGG). Astfel prelucrate, ele apar mai intens colorate spre periferie, unde grosimea este maximă şi mai slab colorate la centru. Eritrocitul normal are un diametru mediu de 7,2 μ. În condiții normale există o deviere uşoară, atât peste cât şi sub această valoare, care însă nu depăşeşte 1μ fenomen denumit anizocitoză fiziologică. Eritrocitele posedă o elasticitate (deformabilitate reversibilă) remarcabilă. Din cauza acestei proprietăți, ele pot trece prin capilare, care au adesea un diametru mai mic decât cel eritrocitar. Traversarea capilarelor înguste se face prin modificarea formei eritrocitelor după calibrul acestora, după care îşi revin la forma inițială. Vasoconstricția nu împiedică înaintarea eritrocitelor.

Eritropoieza (generarea de hematii) se realizează la nivelul măduvei osoase şi este stimulată de eritropoietină, hipoxemie, hormonul somatotrop şi androgeni.

Catabolismul eritrocitului, proces fiziologic prin care se realizează îndepărtarea din circulație a eritrocitelor senescente, constă în eliberarea hemoglobinei din hematii în urma distrugerii globulare şi în degradarea acesteia până la o serie de produşi finali ce sunt eliminați din organism sau reutilizați.

În condiții obişnuite, eritropoieza şi hemoliza sunt într-un echilibru perfect, astfel încât numărul de hematii rămâne constant. Alterarea raportului dintre cele două procese duce la modificarea echilibrului eritrocitar şi apariția *anemiilor* ori a *poliglobuliilor*.

FIZIOPATOLOGIA ANEMIILOR

Anemiile se definesc prin scăderea reală a cantității de hemoglobină (Hb) din sânge sub valoarea minimă corespunzătoare vârstei şi sexului respectivului subiect.

Anemiile sunt frecvent întâlnite în practica medicală. Anemia este considerată un simptom şi nu o boală. Pentru diagnosticul de anemie sunt obligatorii următoarele determinări:

- hemoglobina (Hb) care, în anemii, scade sub valorile normale de 15-16 g/dl la bărbat şi de 13-14 g/dl la femeie.
- hematocritul (Ht) scade sub 45% la bărbat şi sub 42% la femeie,
- numărul de eritrocite scade sub 5 milioane/mmc la bărbat şi sub 4 - 4,5 milioane la femeie,
- indicii eritrocitari (VEM, CHEM, HEM) scăzuți,
- examenul frotiului de sânge periferic caracteristic.

Anemiile trebuie diferențiate de pseudoanemii, care sunt scăderi aparente ale concentrației Hb raportată la unitatea de volum sanguin fără modificarea conținutului total în Hb, care apar în stările de hemodiluție. Scăderea cantității de Hb circulantă are drept consecință diminuarea capacității de transport sanguin al O_2 şi deci hipoxia tisulară care, pe de o parte, produce alterări directe şi, pe de altă parte, mobilizează o serie de mecanisme compensatorii.

Manifestările corespunzătoare celor două categorii de modificări hipoxice (lezionale directe şi reacționale compensatorii), la care se asociază cele determinate de modificările reologice, alcătuiesc împreună **sindromul anemic** ale cărui manifestări variază în funcție de gravitatea şi viteza de instalare, precum şi de rezervele funcționale ale organismului.

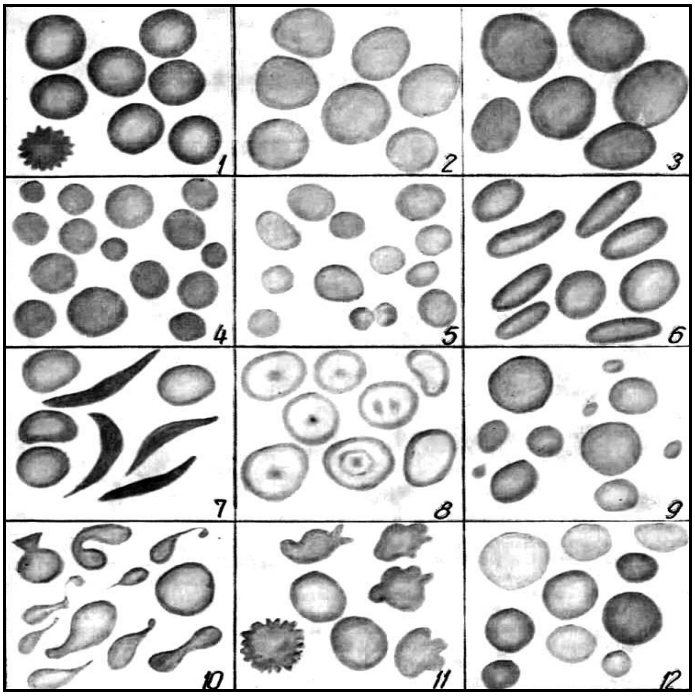


Fig. 18. **Clasificarea morfologică a anemiilor**

1. Hematii normale, 2. Macrocitoză cu normocromie, 3.Megalocitoză cu hipercromie, 4. Anizocitoză cu microcitoză şi hipercromie (Microsferocitoză ereditară), 5. Anizocitoză cu microcitoză şi hipocromie (Anemie feriprivă),6. Ovalocitoză, 7. Drepanocitoză, 8. Hematii în țintă (Anemie hemolitică),9. Hematii fragmetate (schizontocite, în anemia hemolitică mecanică), 10. Poichilocitoză, 11. Acantocitoză (hematii în formă de roată dințată),12. Hipocromie cu macrocitoză (Anemia posthemoragie acută).

Sub *raport etiopatogenic*, anemiile pot fi determinate de:

- scăderea producției medulare de eritrocite – ***anemiile diseritropoietice***
  - fie ca urmare a disfuncției proliferării mitotice a celulelor precursoare (*anemii aplazice*)
  - fie prin disfuncția maturației şi diferențierii postmitotice (anemii megaloblastice şi feriprive).
- pierderile crescute de eritrocite în periferie datorită distrugerii lor exagerate – ***anemiile hemolitice***;
- hemoragii acute – anemiile posthemoragice.

Clasificarea patologică permite deci o apropiere mai exactă de diagnosticul etiologic şi ca urmare instituirea unui tratament corect.

ANEMIILE APLAZICE (ANEMII HIPOPLAZICE)

Au caracter aregenerativ, cu scăderea populației eritroblastice datorită afectării celuleor stem- pluripotente, în care caz apare o aplazie medulară globală sau a afectării celulelor stem – comutate spre eritropoieză, în care caz se produce numai eritroblastopenie.

Anemiile din insuficiența medulară pot fi:

- idiopatice
- secundare (după radiații ionizante; medicamente; infecții grave ca TBC, septicemii; afecțiunilor endocrine: panhipopituitarism, hipotiroidie; sindroame mieloproliferative sau metastatice)

Deoarece în toate aceste afecțiuni este alterată proliferarea mitotică a celulelor stem – pluripotente din măduva hematopoietică, anemia este însoțită de:

- trombocitopenie, care determină sindromul purpuric şi de
- neutropenie, care determină susceptibilitatea crescută la infecții şi scăderea apărării antimicrobiene.

Anemia este:

- normocitară (VEM normal),
- normocromă (macrocitoza moderată şi anizocitoza apar în special după transfuziile de sânge),
- aregenerativă (cu scăderea numărului de reticulocite în sângele periferic sub valoarea normală de 0,5-1,5 % de eritrocite sau sub 20.000/mmc).

ANEMIILE MEGALOBLASTICE

Sunt caracterizate printr-un deficit de diviziune celulară, secundar sintezei deficitare a ADN, ce determină transformare megaloblastică şi hematopoieză ineficientă. Megaloblastoza este rezultatul scăderii numărului normal de diviziuni din seria eritroblastică, având ca urmare modificarea raportului nucleo-citoplasmatic în favoarea citoplasmei şi asincronismul nucleo-citoplasmatic, nucleul rămânând cu aspect tânăr şi mitoze atipice prin alterarea mecanismului diviziunii, iar citoplasma luând caracterele celei din celula matură.

Hematopoieza ineficientă este determinată de distrucția crescută a celulelor anormale atât intramedular cât şi în circulația sistemică cu scăderea duratei de viață a megalocitelor la 1/2 - 1/3 din cea a eritrocitelor normale şi hiperbilirubinemie.

Aspecte asemănătoare cantitativ şi calitativ, de ineficiență a producției medulare, cu elemente celulare de dimensiuni mai mari şi cu distrucție periferică crescută, apar şi în seriile granulocitară şi megacariocitară (trombocitară), determinând un tablou hematologic periferic de pancitopenie.

Alterarea sintezei celulare de ADN se manifestă nu numai în țesutul hematopoietic, ci şi în alte țesuturi aflate în diviziune rapidă (tract digestiv, țesuturi embrio – fetale în cazul sarcinii), determinând tulburări asociate de tip glosită, gastrită, sindrom de malabsorbție, întârzierea creşterii intrauterine a produsului de concepție.

Anemiile megaloblastice pot fi determinate de:

- deficitul de vitamină B_{12},
- deficitul de acid folic.

Deficitele vitaminei B_{12} pot fi de aport: absolut sau relativ (în raport cu nevoile crescute din anumite situații) sau de utilizare.

1. Deficitul de aport absolut apare în:

➢ carențele alimentare: indivizi care nu ingeră deloc produse de origine animală (vegetarieni, malnutriție severă) timp de 3 – 4 ani;

➢ eliberearea intestinală insuficientă din alimente în unele sindroame de maldigestie;

➢ consumul intestinal crescut în disbacteriozele intestinale favorizate de diverticuloză, anse excluse chirurgical, stricturi, fistule intestinale, precum şi în unele parazitoze intestinale (botriocefaloză).

➢ afectarea absorbției vitaminei B_{12} poate fi determinată de lipsa factorului intrinsec, de lipsa receptorilor ileali pentru complexele vitamină B_{12} – factor intrinsec.

Studiul absorbției intestinale se face prin testul Schiling şi măsurarea eliminării prin fecale. Testul Schilling măsoară cantitatea de vitamină B_{12} radioactivă ce se elimină prin urină în timp de 48 ore de la administrarea orală de vitamină B_{12} radioactivă, după saturarea organismului cu vitamină B_{12} neradioactivă administrată intramuscular; la normal, în urină se regăseşte 20 – 30 % din vitamina B_{12} radioactivă administrată. Măsurarea eliminării fecale arată la individul normal că 1/3 din doza de vitamină B_{12} radioactivă ingerată se elimină pe această cale.

➢ Lipsa factorului intrinsec poate fi:

- congenitală (anemia copilului prin defect de factor intrinsec) sau
- dobândită postgastrectomie (la 2-3 ani după cea totală şi numai la 1 – 3 % cazuri la 2 – 20 ani după cea subtotală, în special dacă anastomoza a fost de tip gastrojejunal,
- prin mecanism autoimun (boala Biermer).

2. Deficitul de aport relativ al vitaminei B_{12} apare în situațiile care presupun necesități crescute vitaminice, fie printr-un consum exagerat (sarcină, hipertiroidie, sindroame mieloproliferative) fie prin pierderi exagerate (unele leziuni hepato – celulare grave).

3. Deficitul de utilizare al vitaminei B_{12} pentru hematopoieză apare consecutiv perturbării transportului plasmatic (lipsa constituțională de transcobalamină II determină unele anemii megaloblastice ale sugarului), depozitării hepatice (ciroze hepatice) sau prin blocarea secvențelor metabolice în care este implicată vitamina B_{12}, prin competiție de către unii analogi structurali.

Boala Addison – Biermer (anemia pernicioasă) este cea mai bine studiată dintre anemiile megaloblastice şi înregistrează incidența maximă în deceniile 5 – 6 de viață având o distribuție familială.

Clinic, boala se caracterizează prin următoarele sindroame:

➢ sindrom digestiv (glosită Hunter, sindrom Plummer – Vinson, gastrită atrofică cu achilie şi anaclorhidrie histaminorezistentă şi alterări consecutive ale absorbției intestinale),

➢ sindrom neurologic variabil ca gravitate şi tip clinic (sindrom pseudotabetic sau de cordon posterior, sindrom piramidal sau de cordon lateral, sindrom de secțiune transversală) şi

➢ sindrom hematologic caracterizat în periferie prin anemie megaloblastică cu creşterea volumului mediu eritrocitar (VEM > $100\mu^3$) şi a încărcării cu Hb (hematii hipercrome), cu anizocitoză, leucopenie moderată, cu celule mari, hipersegmentare granulocitară, trombocitopenie cu tulburări de hemostază consecutive (Fig. 19).

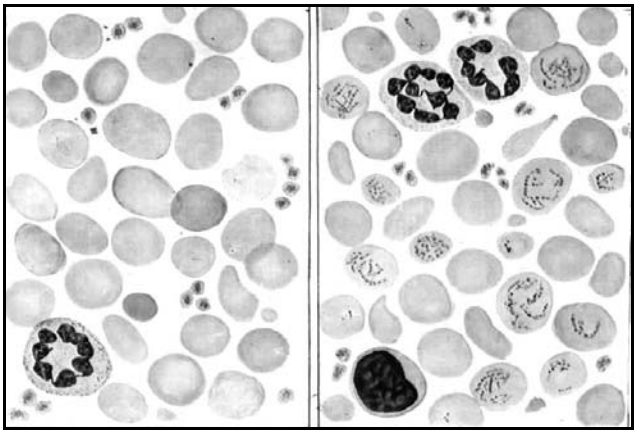


Fig. 19. **Frotiu de sânge periferic în anemia megaloblastică.**
a. Megalocite, macrocite, PMN polisegmentat, macrotrombocite; b. Macrocite, un megaloblast, 2 PMN polisegmentate, macrotrombocite şi multe reticulocite (după începerea tratamentului cu vit.B_{12})

Sideremia este normală sau crescută. *Hiperbilirubinemia indirectă* este un martor al hemolizei intramedulare crescute.

Măduva hematopoietică prezintă hipercelularitate cu megaloblastoză (măduvă albastră) pe toate liniile celulare deşi reticulocitoza periferică este normală (anemia aregenerativă).

Nivelul seric al vitaminei B_{12} este sub 100 pg/ml datorită tulburării de absorbție intestinală prin lipsa factorului intrinsec; testul Schilling arată eliminări urinare de vitamină B_{12} marcată sub 2 % iar în fecale vitamina marcată administrată oral este eliminată în totalitate.

Administrarea parenterală de vitamină B_{12} determină criza reticulocitară, atingând un maximum la 8 – 10 zile de la debutul tratamentului şi dispariția magaloblastozei şi corectarea anemiei în 4 – 5 săptămâni

Deficitul de acid folic realizează acelaşi tablou hematologic ca şi deficitul vitaminei B_{12}. Lipsesc modificările neurologice. *Cauzele deficitului de folați* pot fi multiple:

1. Deficitele absolute de aport pot fi determinate de:
   - regimurile alimentare cu conținut redus în folați sau preparate necorespunzător, astfel încât se produce distrugerea folaților;
   - prelucrarea intestinală incompletă: eliberarea insuficientă din alimente a folaților, după rezecțiile intestinale întinse, în sindroamele de maldigestie;

- absorbția intestinală alterată a folaților: la rezecații intestinali, în sindroamele de malabsorbție, prin administrarea prelungită a unor medicamente (hidantoine, primidonă, barbiturice);
- scăderea depozitării hepatice în ciroze.

2. Deficitele relative de aport al folaților apar în situațiile în care organismul are nevoi crescute ca urmare a proceselor de sinteză:

- sarcinile repetate cu interval intergenezic redus,
- sindroame mieloproliferative,
- hematopoieză foarte activă (anemii hemolitice), neoplazii, dermatoze exfoliative.

3. Pierderile crescute de folați se pot produce pe cale:

- renală (medicamentele antifolice scad reabsorbția tubulară a folaților),
- intestinală (în hepatite) sau
- prin lapte (lactație prelungită).

Deoarece depozitele de folați ale organismului sunt suficiente numai pentru aproximativ o lună, oricare din circumstanțele etiologice citate anterior poate duce relativ rapid la instalarea unei anemii aregenerative macromegaloblastice care nu se poate distinge de anemia Biermer numai pe baza examenelor hematologice periferic şi medular, ci necesită determinarea acidității gastrice (achilie în anemia Biermer) şi determinări ale vitaminei B_{12} şi ale acidului folic.

ANEMIILE HIPOCROME HIPOSIDEREMICE

Sunt anemii hiporegenerative caracterizate prin scăderea hemoglobinei eritrocitare medii (sub 27 pg) şi a volumului mediu eritrocitar (VEM < 80 μg/dl). Hiposideremia poate fi determinată:

- de scăderea depozitelor de fier (anemiile feriprive),
- de blocarea acestuia în macrofage făcându-l indisponibil pentru hematopoieză (anemiile din infecții şi/sau neoplasme),
- de deficitul congenital de transportor plasmatic (atransferinemia congenitală).

ANEMIILE FERIPRIVE sunt cele mai frecvent întâlnite în practica medicală, carența de fier putând avea cauze multiple:

- depozit de Fe insuficient la naştere: la nou – născuții prematur, la nou - născuții din sarcini multiple, la nou - născuții din sarcini cu interval redus (sub 2 ani), la nou - născuții la care pensarea cordonului ombilical s-a făcut prea rapid (sub 1 minut).

- aport alimentar insuficient: la copiii între 0 – 1 an la care diversificarea alimentației se face tardiv deoarece laptele are un conținut redus de fier; în cazul dietelor prelungite lacto–făinoase–zaharate.

- absorbția intestinală insuficientă: la gastrectomizați, în sindroamele de malabsorbție primitive, secundare unor afecțiuni intestinale sau unor intervenții chirurgicale de ablație;

- deficitul relativ de fier din perioadele de anabolism intens: creşterea rapidă în copilărie şi adolescență, sarcină, perioada de convalescență după boli infecțioase, după intervenții chirurgicale;

- pierderile mici şi repetate de sânge (cauza cea mai frecventă): tractul digestiv este sediul cel mai frecvent la bărbat iar sângerările genitale constituie cauza majoră a anemiilor feriprive la femeia matură.

Anemiile feriprive sunt însoțite clinic de semne şi simptome determinate de *afectarea epiteliilor*:

- cutanat: modificări unghiale de la striații longitudinale până la koilonichie,
- digestiv: stomatită angulară, glosită atrofică, sindrom Plummer – Vinson, gastrită atrofică, sindrom de malabsorbție ce agravează carența de Fe.
- nazal: rinită atrofică.

Examenul sângelui periferic indică: hipocromie, microcitoză cu poikilocitoză în formele severe, discretă granulocitopenie şi trombocitopenie în formele prelungite.

Măduva hematopoietică are o celulariate apropiată de cea normală sau discret crescută prin numărul mare de eritroblaşti policromatofili şi oxifili de dimensiuni reduse.

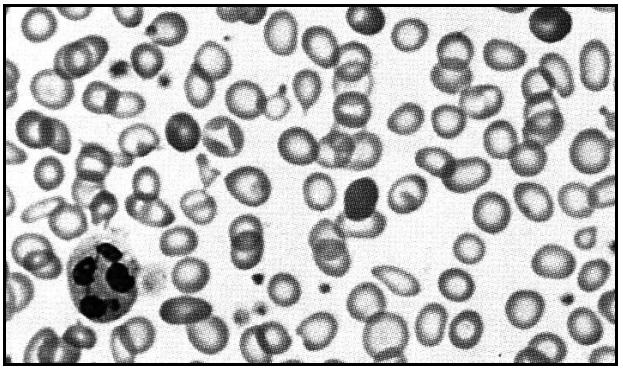


Fig. 20. **Frotiu de sânge periferic la un pacient cu anemie feriprivă**
(anemie microcitară, hipocromă, cu hematii palide în formă de inel – anulocite. Aspect caracteristic deficitului de fier)

Sideremia este scăzută, iar capacitatea totală de fixare a transferinei este precoce şi constant crescută peste 350 μg/dl (normal 300 μg/dl), cu condiția să nu existe hipoalbuminemie concomitentă. Studiile de cinetică eritrocitară arată existența unui grad de eritropoieză ineficientă precum şi scurtarea duratei de viață a hematiilor cu hiperhemoliză ceea ce explică prezența splenomegaliei la 5 – 10 % dintre bolnavii cu anemii feriprive.

Tratamentul marțial (cu fier) determină apariția "crizei reticulocitare" la 7 – 12 zile de la debut.

Anemiile din bolile cronice

Sunt frecvente la populația spitalizată fiind prezente în numeroase afecțiuni şi având gravitatea paralelă de obicei cu cea a bolii de bază: infecții cronice: supurații bronho – pulmonare, tuberculoză, endocardită subacută malignă, infecții pelviene, infecții urinare, osteomielite, septicemii; boli inflamatorii: poliartrită reumatoidă, lupus eritematos diseminat, reumatism poliarticular acut, sarcoidoză; boli neoplazice: neoplasme de organ, boala Hodgkin, alte limfoame.

Clinic, tabloul este dominat de boala de bază la care se asociază manifestări ale sindromului anemic.

Examenul *sângelui periferic* indică o anemie moderată cu hipocromie şi microcitoză numai în suferințele prelungite, în etapele inițiale anemia fiind de obicei normocromă şi normocitară. Aspectul hipo – sau aregenerativ este evidențiat atât în periferie cât şi la examenul măduvei. Tulburările metabolismului fierului sunt consecutive sechestrării acestuia în macrofage, demonstrabilă histologic (în măduvă, ficat) prin scăderea sideremiei şi a încorporării Fe marcat în Hb. Sensul biologic al hiposideremiei pare a fi un fenomen de apărare (inhibă creşterea bacteriană), iar stocarea macrofagică a fierului ar stimula anihilarea bacteriană de către acestea.

ANEMIILE HIPOCROME HIPERSIDEREMICE
(ANEMII SIDEROBLASTICE, ANEMII SIDEROACRESTICE)

Sunt caracterizate prin hipocromie şi/sau dimorfism eritrocitar (macrocitoză cu hipocromie), cu număr scăzut sau normal de reticulocite în periferie, în timp ce la nivel medular există sideroblaşti inelari, evidențiată prin colorația Perls cu albastru de Prusia. Acest contrast între aspectul periferic şi cel medular este caracteristic pentru eritropoieza ineficientă cu hemoliză intramedulară şi bilirubinemie indirectă crescută fără hemoliză periferică. Sideremia, turnover – ul şi clearance – ul Fe sunt crescute, ceea ce determină frecvent apariția hemocromatozei secundare. Tulburarea încorporării Fe în Hb pare a fi determinată de afectarea sintezei hemului.

În cadrul anemiilor sideroblastice se disting: forme primare şi forme secundare.

Dintre *anemiile sideroblastice primare* fac parte:

1. *Anemiile sideroblastice ereditare* – tulburări genetice din care s-au desprins 2 forme: tipul I legat de sex, se transmite gonosomal recesiv şi este determinat de un deficit de coproporfirinoxidază şi/sau de un deficit de δ - aminolevulidehidrază; tipul II nelegat de sex la care perturbarea sintezei hemului este în etapa inițială fiind blocată formarea acidului δ - aminolevulinic.

2. *Anemia sideroblastică idiopatică primară dobândită* apare la adult, în jurul vârstei de 60 ani, are etiologie neprecizată şi mecanismul patogenic pare a fi o blocare a activității hemsintetazei deoarece cresc protoporfirina eritrocitară şi eliminările urinare de acid δ - aminolevulinic şi porfobilinogen.

3. *Anemiile cu răspuns la piridoxină* par a fi determinate de un deficit de activare a piridoxinei în piridoxalfosfat care duce la acumularea în exces a triptofanului cu eliminarea urinară crescută.

Anemiile sideroblastice secundare apar în artrita reumatoidă, neoplasme, alcoolism, saturnism, sindroame de malabsorbție sau pot fi induse de unele medicamente.

ANEMIILE HEMOLITICE

Ele se caracterizate prin scurtarea duratei de viață a hematiilor sub 100 zile, cu distrugere crescută extravasculară şi/sau intravasculară (în puseele hemolitice intense). Regenerarea compensatorie medulară poate masca distrugerea crescută de hematii în periferie astfel încât până la creşteri ale distrugerii periferice de 4 – 5 ori față de valorile fiziologice, hemoliza este compensată. Anemia apare numai când durata de viață a hematiilor scade sub 20-15 zile.

Creşterea producției eritrocitare se traduce în periferie prin creşterea reticulocitozei (anemie regenerativă), iar la nivel medular prin hiperplazie. În cazurile cronice, hiperactivitatea eritropoietică determină deformarea diploei oaselor craniene.

Creşterea hemolizei se traduce prin:

- creşterea valorilor bilirubinei neconjugate cu condiția ca hemoliza să depăşească de peste 3 ori valorile fiziologice astfel încât să fie depăşite posibilitățile compensatorii de glucuronoconjugare hepatică;
- creşterea sideremiei peste 180-200 μ/dl.
- scăderea haptoglobinei prin creşterea distrugerii acesteia în condițiile eliberării de Hb liberă în plasmă.

Susceptibilitatea crescută la hemoliză a hematiilor este determinată de diminuarea plasticității lor care duce la o sechestrare precoce în sinusoidele organelor bogate în sistem monocitomacrofagic cu distrugere extravasculară şi/sau la lezarea intensă a membranei eritrocitare cu distrugere intravasculară a hematiilor.

Mecanismele care determină scăderea plasticității hematiilor sunt multiple şi permit clasificarea etiopatogenică a anemiilor în:

- anemii de cauză intracorpusculară şi
- anemii de cauză extracorpusculară.

ANEMIILE HEMOLITICE INTRACORPUSCULARE

Sunt de regulă congenitale, fiind determinate de un defect transmis genetic:

- afectarea *membranei eritrocitare*: sferocitoza ereditară, eliptocitoza, acantocitoza, stomatocitoza,
- afectarea metabolismului eritrocitar: *enzimopatiile eritrocitare*,
- afectarea structurii hemoglobinei (*hemoglobinopatii* calitative ori cantitative).

Microsferocitoza ereditară (boala Minkowski – Chauffard)

Sferocitoza este determinată de o anomalie transmisă genetic a unei proteine fibrilare contractile din membrana eritrocitară (spectrina) care, în această afecțiune are un număr scăzut de grupări –SH. Această anomalie produce:

- alterarea proprietăților mecanice ale membranei (plasticitate, rezistență) prin exces de Ca^{2+} intramembranar şi intraeritrocitar, consecutiv deficitului de ATP;
- creşterea permeabilității membranare pentru Na^{+} care determină un flux crescut de Na^{+} şi consecutiv de apă, cu modificarea raportului suprafață/volum (sferocitoză).

Distrugerea hematiilor are loc predominant în sistemul monocito-macrofagic din microcirculația splenică, ceea ce explică *splenomegalia* şi ameliorarea spectaculoasă a bolii după splenectomie.

Boala se transmite autosomal dominant, bolnavii fiind heterozigoți pentru gena patologică şi afecțiunea apărând la 50 % din descendenți.

Boala se caracterizează prin anemie moderată (agravată după crizele de deglobulizare) cu microsferocitoză, reticulocitoză crescută, icter acoluric şi splenomegalie. Apariția precoce determină dismorfisme cranio - faciale (frunte

olimpiană, craniu în turn) şi, dacă se întârzie efectuarea splenectomiei, dezvoltarea întârziată staturo – ponderală, intelectuală şi a pubertății. Crizele de deglobulizare au intensitate şi manifestări variabile de la stare de rău general, sindrom febril, dureri abdominale, intensificarea icterului până la colaps şi comă. Printre complicații se citează litiaza biliară pigmentară, cel mai adesea latentă şi ulcerele de gambă cu localizare supramaleolară internă (consecutive trombozelor venoase).

Anemiile hemolitice prin enzimopatii

Sunt anemii hemolitice intracorpusculare prin deficitul, cu determinism genetic, al unor enzime eritrocitare implicate în:

➢ ciclul Embden – Meyerhof (deficit de piruvatkinază, hexokinază, glucozofosfatizomerază, triozofosfatizomerază, fosfofructo-kinază, fosfoglicero-mutază),

➢ ciclul pentozelor (deficit de glucoză - 6 -fosfatdehidrogenază), ➢ sau în activitățile antioxidante din eritrocit (deficite de glutationsintetază, glutation-peroxidază).

Incidența acestor forme de anemie este redusă pentru majoritatea deficitelor sus citate. Transmiterea lor se face autosomal recesiv cu excepția deficitului de glucoză - 6 -fosfatdehidrogenază şi a celui de fosfogliceromutază care se transmit gonosomal (legat de cromozomul X) recesiv.

Deficitul de glucoză - 6 -fosfatdehidrogenază (G – 6 – PD)

Este mai frecvent în anumite zone geografice. Diversele variante enzimatice sunt caracterizate prin mobilitatea electroforetică şi proprietățile fizico – chimice diferite.

1. Tipul negroid de defect al G - 6 – PD este caracterizat prin niveluri enzimatice de numai 10 % din valorile fiziologice şi apariția hemolizei după expunere la droguri oxidante (în special antimalarice).

2. Tipul mediteranian de deficit enzimatic este caracterizat la homozigoți prin niveluri mai reduse ale activității G–6–PD de 0 – 7 %, susceptibilitate la icter neonatal şi sensibilitate la administrarea de medicamenteşi precum şi prin ingestia de Vicia fava (fasole bob).

Expunerea la droguri oxidante, ingestia de Vicia fava şi/sau infecțiile bacteriene sau virale (probabil prin acțiunea oxidantă a peroxidului de hidrogen produs în exces de granulocitele mobilizate) se produce o criză hemolitică acută cu hemoglobinurie.

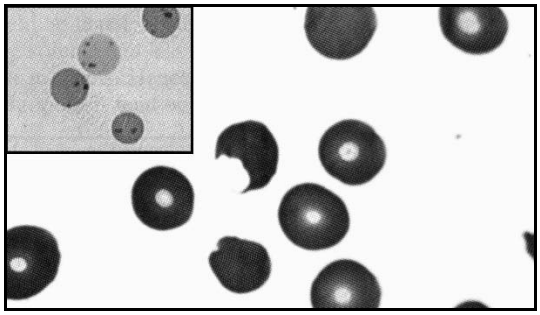


Fig. 21. **Frotiu de sânge periferic de la un pacient cu deficit de G-6–PD după expunerea la un medicament oxidant.**

În colțul din stg. sus se observă hematii cu corpi Heinz (precipitarea hemoglobinei denaturate). Se observă hematii fracturate ("bite cells")

Deficitul de piruvatkinază (PK)

Determină tabloul unei anemii hemolitice cronice deoarece defectul de metabolizare eritrocitară a glucozei duce la diminuarea producției intraeritrocitare de ATP şi la creşterea nivelurilor de 2,3 – DPG. Curba de disociere a HbO_2 este deviată la dreapta şi consecutiv, creşte toleranța la hipoxie tisulară chiar în prezența unor niveluri joase ale Hb.

HEMOGLOBINOPATIILE

Includ totalitatea afectărilor genetic determinate ale sintezei lanțurilor polipeptidice ale globinei, atât sub raport cantitativ (talasemiile) cât şi calitativ (hemoglobinele C, D, E, S instabile). Prezența Hb anormale induce o susceptibilitate crescută la agenții hemolitici, ceea ce justifică încadrarea lor de către majoritatea autorilor între anemiile hemolitice prin defect intracorpuscular.

Talasemiile (hemoglobinopatii cantitative)

Sunt un grup heterogen de anemii hipocrome cu gravitate variabilă, răspândite în regiunile tropicale şi subtropicale ale globului, care rezultă din deficitul producției unui anumit lanț polipeptidic din structura globinei. Aceasta se poate produce prin absența unei gene structurale (ADN) prin blocarea sintezei mARN de către o genă structurală normală sau prin anomalii ale mARN.

α - talasemiile sunt caracterizate prin afectarea în grad variabil a sintezei de lanțuri α, ceea ce alterează producția de Hb atât în viața fetală cât şi postnatal.

În viața fetală lipsa sintezei lanțurilor α duce la sinteza în exces de lanțuri γ, care formează tetramerii γ_4 caracteristici pentru Hb Bart. În formele severe (homozigote) feții purtători ai acestui defect mor între 28 – 30 săptămâni de gestație cu hidrops, în timp ce formele medii (heterozigote) sunt detectate la naştere prin cantitățile crescute de Hb Bart.

În viața postnatală, deficiența sintezei lanțurilor α duce la sinteza în exces de tetrameri β_4 caracteristici pentru HbH. Atât Hb Bart cât şi HbH sunt ineficiente în transportul oxigenului şi instabile fizico – chimic, conferind hematiilor o susceptibilitate crescută la hemoliză.

β - talasemiile sunt determinate nu de absența vreunei gene structurale (ADN), ci de o anomalie în transcripția, translația sau transportul mARN de la nucleu la citoplasmă. S-au descris 3 tipuri de β - talasemie în funcție de prezența lanțurilor β şi γ. Severitatea afectării clinice este dependentă de starea de homozigot sau heterozigot pentru gena anormală. În β^o – talasemie nu sunt produse lanțuri β, în timp ce în β^+ - talasemie sunt produse mici cantități de lanțuri β.

Pacienții homozigoți pentru β^o şi variante β^+ severe prezintă forme clinice majore de talasemie (anemie Cooley). Variantele β^+, mai puțin severe, prezintă în stare homozigotă un sindrom clinic de talasemie intermediară.

Purtătorii heterozigoți ai oricăror din aceste gene sunt în general asimptomatici, având talasemie minoră cu microcitoză şi hopocromie.

În formele homozigote, în paralel cu scăderea postnatală a producției de lanțuri se dezvoltă treptat o anemie hipocromă şi hepato – splenomegalie.

Rata de sinteză a lanțurilor este crescută în măduvă determinând un exces de lanțuri instabile cu tendință la precipitare şi alterarea hematiilor cu hemoliză marcată. Activitatea eritropoietică intensă şi ineficientă determină expansiunea măduvei osoase cu anomalii scheletice, întârzierea creşterii şi dezvoltării psihomotorii.

Hemoglobinopatiile calitative

Sunt Hb care diferă de Hb normală prin structura globinei ce se poate altera prin mai multe mecanisme genetice:

- mutație punctiformă prin care un codon din ADN genomic este înlocuit cu altul şi, consecutiv, un aminoacid dintr-un lanț (α, β, γ, sau δ) al globinei (în forma heterozigotă) sau dintr-o pereche de lanțuri ale globinei (în forma homozigotă) este înlocuit cu un altul.

- deleția prin care se pierd unul sau mai mulți codoni dintr-o genă structurală, aceasta ducând la lipsa unor aminoacizi dintr-un lanț. S-au descris peste 400 Hb anormale care se transmit genetic după modul autosomal codominant.

Siclemia (drepanocitoza, anemia falciformă, hemoglobinoza S)

Este o hemoglobinopatie calitativă în care, consecutiv unei mutații punctiforme, codonul ADN pentru acid glutamic este transcris eronat în mARN astfel încât în lanțurile β acidul glutamic din poziția 6 este înlocuit cu valină.

Există o corelație strânsă între cantitatea de HbS din hematii şi susceptibilitatea lor la siclizare. La pacienții cu boală clinic manifestă hematiile conțin cca 90 % HbS.

Structura şi funcția globală a HbS este asemănătoare cu a HbA în stare oxigenată. Forma deoxi – HbS în soluții concentrate diferă semnificativ de HbA deoarece in vitro şi probabil şi in vivo, ea devine aproape insolubilă, agregând în polimeri lungi formați din tetrameri de Hb care se constituie într-un gel paracristalin intracelular. Prezența gelului stă la baza fenomenului de siclizare modificând aspectul hematiilor care iau formă de seceră. Reoxigenarea determină revenirea la forma normală a unei părți din hematii, dar există o populație eritrocitară siclizată ireversibil (între 5 – 50 % din total).

Manifestările clinice majore ale siclemiei sunt:

➢ anemia hemolitică care poate produce: icter, colelitiază, osteoporoză, hemosideroză;

➢ crizele vaso-ocluzive care produc: sindroame dureroase intense şi alterări organice prin ischemie tisulară şi necroză consecutivă cu infarcte osoase, pulmonare, mezenterice, cerebrale, renale sau cutanate.

ANEMIILE HEMOLITICE EXTRACORPUSCULARE

Sunt în general dobândite, producându-se prin acțiunea asupra hematiilor normale a unor variați factori hemolizanți (agenți infecțioşi, chimici, fizici, anticorpi) în parte necunoscuți (anemiile hemolitice extracorpusculare din unele splenomegalii, tumori ovariene maligne, uremie, hepatopatii, purpura trombocitopenică trombotică).

Mecanismele patogenice ale hemolizei în aceste situații pot fi: mecanice, toxice, imunologice.

1. ***Anemiile hemolitice extracorpusculare mecanice***

Sunt determinate de distrugerea membranei eritrocitare, consecutiv traumatizării sale în microcirculație (anemii microangiopatice) sau în cord şi vasele mari.

Anemiile microangiopatice

Sunt caracterizate prin prezența în sânge a eritrocitelor fragmentate (în coif, triunghiulare, crenelate) în proporție de peste 15 %, reticulocitoză crescută asociate cu sindrom hemoragic prin coagulopatie de consum şi sindrom icteric consecutiv hiperhemolizei predominant intravasculare.

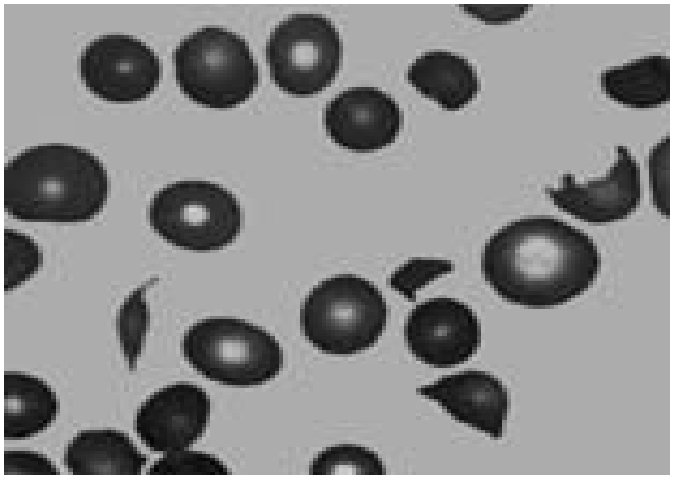


Fig. 22. **Anemie hemolitică microangiopatică**
(sindromul hemolitic uremic sau/şi C.I.D. determină fragmentarea hematiilor în urma trecerii lor prin rețeaua de fibrină)

Aceste anemii însoțesc numeroase situații patologice în care există un proces de coagulare intravasculară diseminată (septicemii, purpură fulminans, unele leucemii, deslipire prematură de placentă, hemangiom gigant, hemangiom hepatic, hipertensiuni pulmonare primare) şi/sau microangiopatii (diabet zaharat, hipertensiune arterială malignă, glomerulonefrită acută, lupus eritematos sistemic, periarterită nodoasă, sclerodermie, amiloidoză sistemică, uremie). Alterarea vasculară primară sau secundară coagulării intravasculare diseminate determină formarea intravasculară în exces de *filamente de fibrină care lezează membrana hematiilor circulante*. Unele dintre hematiile lezate sunt captate rapid de macrofagele din splină şi hemolizate la acel nivel, în timp ce altele suferă un proces de cicatrizare a membranei cu microsferocitoză, prin alterarea raportului normal suprafață/volum şi consecutiv scăderea plasticității care le face mai susceptibile la lezări ulterioare. Distrugerea eritrocitelor întreține un cerc patogenic secundar prin eliberarea de ADP şi material fosfolipidic cu rol de amplificare a tromboplastinoformării.

Anemiile prin traumatizarea eritrocitelor în cord şi vasele mari (prin proteze valvulare)

Aceste tipuri de anemii hemolitice apar prin creşterea frecării în circulație consecutiv creşterii presiunii de ejecție ventriculară (stenoză aortică strânsă) şi/sau a apariției unui regim turbulent de curgere (proteze valvulare, defect septal, dialize repetate la bolnavii cu insuficiență renală cronică).

2. *Anemiile hemolitice toxice*

Sunt determinate de acțiunea unor substanțe sintetice şi a unor medicamente, precum şi a unor substanțe toxice naturale (toxine hemolitice microbiene, substanțe vegetale, veninuri de şerpi) asupra membranei eritrocitare sau asupra metabolismului eritrocitar. Membrana eritrocitară este afectată prin acțiunea substanțelor toxice asupra lipoproteinelor din constituția sa prin fixare pe cefaline (unii detergenți anionici); fixare pe grupările polare lipidice (benzen, toluen, cloroform, tetraclorură de carbon); legarea colesterolului (digitonină, saponină, unii detergenți cationici); transformarea lecitinei în lizolecitină (unele veninuri de şerpi).

Modificările citate determină o hiperpermeabilitate membranară cu influx de Na^+ şi secundar de apă şi eflux de K^+ care duc la alterarea raportului suprafață/ volum, iar aceasta produce scăderea plasticității eritrocitelor cu fragilizare şi liză consecutivă la trecerile prin capilare.

3. *Anemiile hemolitice imunologice*

Se caracterizează prin pozitivitatea testului Coombs direct sau indirect care arată prezența pe eritrocite a imunoglobulinelor şi/sau a complementului.

În această categorie se încadrează anemiile hemolitice: izoimune, imunoalergice şi autoimune.

Anemiile hemolitice izoimune

Sunt determinate de transfuzia sângelui incompatibil:

- în sistemul AB0,
- în sistemul Rh la subiecții Rh negativi izoimunizați (cu aglutinine anti – D),
- în sistemul Kell consecutiv existenței anticorpilor anti – Kell.

În general, aceste accidente sunt rare astăzi datorită determinării obligatorii atât a grupului sanguin cât şi a compatibilității directe in vitro şi in vivo.

Accidentele cele mai grave survin prin incompatibilitate în sistemul AB0 (izoaglutinine naturale alfa şi beta), severitatea lor depinzând de gradul de incompatibilitate, reactivitatea individuală.

În cazurile cu hemoliză masivă apar: stare de şoc, insuficiență hepato – renală severă, coagulopatie de consum (CID) care duce la comă profundă urmată de moarte.

În cazurile mai puțin severe hemoliza marcată determină insuficiența renală acută prin hipoperfuzie renală şi precipitare intratubulară de Hb în condițiile de osmolaritate urinară crescută. Este posibil ca şi transfuzarea sângelui 0 (I) în cantități mari să determine hemoliza eritrocitelor primitorului în cazul în care sângele transfuzat are un titru neobişnuit de mare de izoaglutinine

alfa şi beta (adică anti – A şi anti – B); aceştia sunt aşa zişii "donatori universali periculoşi".

Boala hemolitică neonatală este determinată cel mai frecvent de incompatibilitatea:

- în sistemul AB0 (cel mai adesea mamă grup 0 (I) cu izoanticorpi imuni anti – A_2),
- în sistemul Rh (izoanticorpi imuni anti – D)
- sau mai rar în sistemele Kidd sau Duffy.

Izoimunizarea maternă printr-un antigen eritrocitar absent de pe eritrocitele proprii se produce prin naşterea sau avortul unui făt ale cărui hematii având antigenul respectiv moştenit pe linie paternă, trec în circulația maternă sau prin transfuzii de sânge cu eritrocite ce au antigenul respectiv. La o sarcină ulterioară anticorpii materni trec transplacentar în circulația fetală determinând, în funcție de titru, hemoliza hematiilor fetale cu moarte fetală intrauterină prin hidrops, consecutiv insuficienței cardiace anemice, icter nuclear cu sechele neurologice sau numai icter neonatal precoce.

Anemiile hemolitice imunoalergice

Sunt produse de medicamente, eritrocitul fiind sediul unei reacții îndreptate împotriva unui antigen extraeritrocitar medicamentos.

S-au descris 3 tipuri de astfel de anemii:

1. *Tipul haptenă* are ca model hemoliza imunoalergică la penicilină sau cefalotină, produsă prin fixarea solidă a antigenului pe membrana eritrocitară (legătură covalentă cu produsul de degradare benzipeniciloil). Anticorpii antipenicilină de tip IgG se fixează pe eritrocit prin intermediul antigenului şi produc hemoliză progresivă, predominant intratisulară.

2. *Tipul martor inocent* apare după numeroase medicamente: chinină, chinidină, PAS, fenacetină, izoniazidă, clorpromazină, clorpropramid, tolbutamidă, melphalan, insulină, rifampicină.

În plasmă se formează complexe antigen – anticorp în care medicamentul este antigenul, complexe ce se fixează pe hematie determinând activarea complementului (testul Coombs direct). Deşi titrul anticorpilor este redus, hemoliza în general intravasculară este brutală deoarece complexele eliberate de pe eritrocitele afectate se fixează şi pe alte eritrocite pe care le lizează.

3. *Tipul alfa - metildopa* este caracterizat prin testul Coombs direct de tip anti – IgG pozitiv şi prin faptul că anticorpii nu reacționează cu medicamentul direct sau fixat pe membrana eritrocitară, ci cu antigeni ai sistemului Rh de pe eritrocitele bolnavului. Este probabil o reacție încrucişată în care un agent exogen (medicamentul) determină producția de anticorpi față de eritrocitele proprii, ceea ce

face ca acest tip de anemie să fie încadrat astăzi printre anemiile hemolitice autoimune. Testul Coombs este pozitiv la 10 – 20 % din bolnavii tratați cu alfa – metildopa, în timp ce anemia hemolitică survine numai la 1 % dintre aceştia.

Anemiile hemolitice autoimune (AHAI)

Constituie grupul patogenic cel mai frecvent dintre anemiile hemolitice extracorpusculare şi se caracterizează prin pozitivitatea testului Coombs direct şi prin evidențierea pe hematii sau în ser a anticorpilor îndreptați împotriva unui antigen normal eritrocitar. Prin extensie se încadrează printre anemiile hemolitice autoimune toate anemiile cu test Coombs direct de tip anti – C' pozitiv cu sau fără anticorpi decelabili în ser şi fără cauză imunoalergică. Ele au incidență mai mare la copil înainte de 4 ani şi în special la adult după 50 ani, aceasta reflectând probabil imaturitatea şi, respectiv, fragilitatea echilibrului mecanismelor de supraveghere imunologică la cele două extreme ale vieții.

Cel mai adesea sunt idiopatice şi izolate, dar pot să apară şi în: unele boli virale: pneumopatie cu mycoplasma, mononucleoză infecțioasă, infecție cu citomegalovirus, hepatită; după ingestia unor medicamente : alfa – metildopa, L – dopa; asociate unor hemopatii maligne: leucemie limfoidă cronică, boală Hodgkin, alte limfoame.

AHAI de origine virală sunt în general acute şi complet curabile, cele medicamentoase cedează la încetarea administrării drogului declanşant, iar cele prin tumoră ovariană dispar după ablația acesteia dacă nu există metastaze, în timp ce AHAI idiopatice şi cele asociate cu o boală autoimună sau o hemopatie malignă sunt în general cronice.

Patogenia apariției autoanticorpilor şi deci a instalării autoimunității este discutată încă şi pare diferită în diferitele categorii de AHAI. Trebuie specificat că în toate cazurile autoimunizarea ar rezulta dintr-o anomalie a sistemului imunitar (autoanticorpii fiind îndreptați împotriva unor structuri antigenice prezente în condiții normale pe suprafața eritrocitelor).

Patogenia hemolizei în AHAI este determinată de fixarea autoanticorpilor pe antigenii țintă de la suprafața membranei, producând prin mecanisme diferite o diminuare a plasticității hematiei cu sau fără modificări de permeabilitate. Procesul decurge diferit (hemoliză intravasculară excepțional sau intratisulară cel mai adesea, consecutivă imunoaderenței sau aderenței opsonice), în funcție de tipul de anticorp care sensibilizează hematia, de fixarea sau nu a complementului.

Simptomatologia AHAI idiopatice cu *anticorpi la cald* este cea a unei anemii hemolitice cronice cu semne de regenerare crescută în periferie şi la nivel medular.

În AHAI cu *anticorpi la rece*, la semnele clinice şi biologice de hemoliză cronică se supraadaugă şi simptome Raynaud cu acroasfixie, crize de hemoglobinurie, hemosiderinurie.

ANEMIA POSTHEMORAGICĂ ACUTĂ

Este în general normocromă şi se instalează la 3 – 5 zile după o hemoragie acută care s-a oprit spontan sau a fost oprită medical. Hemoragia acută determină tulburări imediate dependente de: cantitatea de sânge pierdut, ritmul sângerării şi reactivitatea organismului.

Tabloul clinic este dominat de simptomele şi semnele hipovolemiei cu insuficiență circulatorie acută periferică, iar dacă cantitatea de sânge pierdut depăşeşte 30 % din masa volemică se produce şoc hemoragic grav.

Mecanismele compensatorii puse în joc (centralizarea circulației, hemodiluția) fac ca după oprirea hemoragiei numărul de hematii, hematocritul şi Hb să înceapă să scadă timp de 3 – 5 zile prin hemodiluție, paralel cu refacerea volemiei.

Creşterea numărului de trombocite se instalează rapid după debutul sângerării (în prima oră), iar la 2- 6 ore apare leucocitoză prin creşterea tranzitorie (3 – 4 zile) a granulocitelor datorită mobilizării lor atât din sectorul microcirculației (prin stimul catecolaminic) cât şi din măduva hematopoietică (prin stimul cortizolic).

În corelație cu scăderea liniară a hematocritului se produce o creştere logaritmică a producției de eritropoietină care stimulează măduva eritropoietică imprimându-i un caracter puternic regenerativ, care în periferie se exteriorizează prin *reticulocitoză crescută* (uneori chiar eritroblastoză), anizocitoză cu macrocitoză şi policromatofilie pe frotiu.

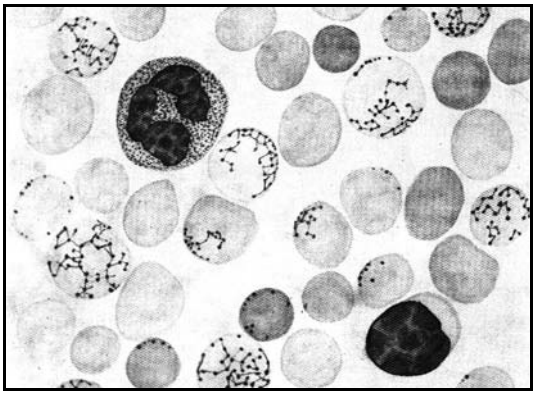


Fig. 23. **Anemie post hemoragie acută**

(număr foarte crescut de reticulocite, un eritroblast, anizocitoză cu macrocitoză.

Pe lângă manifestările sindromului anemic în hemoragiile interne neexteriorizate se adaugă semne clinice şi biologice de hemoliză, iar în hemoragiile digestive se adaugă semne clinice şi biologice de azotemie extrarenală, prin creşterea absorbției intestinale a produşilor azotați neproteici.

Refacerea după o hemoragie acută este în funcție de aportul proteic şi de integritatea depozitelor de fier şi în condiții obişnuite reticulocitoza revine la normal după 10 – 14 zile, iar eritronul revine la parametrii fiziologici după 30 – 35 zile.

B. POLIGLOBULII

Poliglobulia traduce, din punct de vedere fiziopatologic, un răspuns reacțional al măduvei hematogene la o hipoxie tisulară sau un proces tumoral displazic.

Poliglobuliile adevărate trebuie diferențiate de pseudopoliglobulii a căror mecanism de producere constă într-o scădere anormală a plasmei, cu creşterea relativă a hematiilor pe unitate de volum (îngroşare a sângelui).

Condițiile de apariție a psudopoliglobuliilor sunt: vărsături incoercibile, diarei severe prelungite, aport insuficient de lichide, pierderi mari de lichide, şoc traumatic.

Clasificarea poliglobuliilor:

1. Poliglobulii simptomatice (secundare) ce apar prin: saturație deficitară cu oxigen a sângelui arterial.

2. Poliglobulia esențială (policitemia vera sau boala Vaquez).

Poliglobuliile simptomatice

Sunt poliglobuliile cele mai frecvent întâlnite. Hematoza insuficientă, de cauze diferite, determină o stimulare a măduvei hematogene. Orice poliglobulie traduce, de fapt, o hiperactivitate eritropoietică datorită eliberării crescute de eritropoietină de la nivelul țesuturilor hipoxice.

În poliglobuliile de mare altitudine, hematiile ating 7 500 000 – 8 000 000/mmc. Distrucția de hematii este mare, ceea ce duce la o creştere a bilirubinei directe în sânge. Boala îmbracă un aspect eritremic şi emfizematos manifestându-se prin cianoză, dispnee, capacitate vitală diminuată, torace globulos.

În emfizemul pulmonar, tuberculoză, astm bronşic, scleroză pulmonară, bronşiectazii, silicoză, etc, ventilația pulmonară imperfectă determină poliblobulie însoțită de cianoză.

În sindromul Ayerza, poliglobulia atinge valori foarte mari, de 8 – 9 000 000/mmc. Afecțiunea se manifestă ca o boală cronică cardiacă (cardiacii negri), cu dispnee, cianoză intensă, degete hipocratice, somnolență, hemoptizie.

În bolile cardiace congenitale saturația în oxigen a sângelui arterial scade sub 35%. Însuficienta oxigenare a măduvei hematopoietice duce la o hiperactivitate a acesteia, toată măduva devenind roşie. Hematocritul este foarte crescut atingând 86%. Volumul total plasmatic poate fi scăzut însă volumul sanguin total creşte, din cauza masei eritrocitare extrem de crescute. Bilirubinemia şi sideremia sunt crescute.

Poliglobulii simptomatice apar şi în caz de shunt parțial între circulația generală şi pulmonară, ca în stenoza pulmonară complicată adesea cu defect ventricular sau atrial, în persistența de canal arterial, în transpoziția vaselor mari, tetralogia Fallot, etc.

Poliglobulii moderate survin şi în bolile cardiace cronice dobândite care evoluează cu stază accentuată. Poliglobulia depinde de capacitatea funcțională a cordului dar şi de răspunsul organului hematopoietic. Aceşti cardiaci, puşi să respire oxigen, îşi reduc poliglobulia.

Sub acțiunea unor substanțe methemoglobinizante (anilină, nitrobenzen, fenacetină), o parte din hemoglobină este improprie pentru transportul de oxigen. Dacă aceste substanțe acționează un timp îndelungat, hiperactivitatea eritropoietică compensatorie este urmată de poliglobulie.

Intoxicația cronică cu oxid de carbon, prin transformarea unei cantități de Hb în carboxihemoglobină inactivă pentru respirație, determină prin acelaşi mecanism apariția unei poliglobulii.

Policitemia esențială (policitemia vera)

Este o boală "clonală" a celulelor stem hematopoietice. Face parte din grupul bolilor mieloproliferative cronice, (leucemia granulocitară cronică, trombocitemia hemoragica şi MMM-metaplazie mieloidă cu mielofibroză). Celulele stem clonale prolifereaza autonom generand cantități mari de eritrocite, granulocite si trombocite. Rezultă panmieloza manifestata printr-o pancitoza sanguina însoțită în mod variabil de un proces de mielofibroză cu metaplazie mieloidă ectopică.

Inițial, creşterea producției medulare de eritrocite este predominenta, ceea ce induce creşterea masei eritrocitare, hipervîscozitate, hipervolemie cu repercursiuni hemodinamice importante şi eritroză. Tabloul sangvin este completat cu grade variate de leucocitoză (cu neutrofilie şi bazofilie) şi trombocitoză.

Bazofilia explică histaminemia crescută, cauza probabilă a asocierii ulcerului peptic şi a pruritului accentuat de baie calda.

Hiperplachetoza explică riscul crescut pentru tromboze venoase şi tromboembolism.

Mărirea splinei (singurul semn clinic cu valoare diagnostică), prezentă la 90 % din bolnavi, este determinată de angorjarea ei cu sange şi de proliferarea locală fibroblastica şi hematopoietică. Cu timpul se produce creşterea cantității de țesut fibros în măduvă cu reducerea proportională a țesutului hematoformator şi apariția de focare ectopice de hematopoieza în splină, ficat. Evoluează spre MMM (metaplazie mieloidă cu mielofibroză) sau spre leucemii acute nonlimfoblastice. Riscul apariției acestor complicatii grave este mai mare la pacienții care au urmat tratamente citostatice sau care prezinta leziuni cromozomiale multiple.

Debutul clinic poate fi insidios (de obicei cu diverse tulburări neurologice ca cefalee persistentă, astenie, amețeli, scotoame, insomnie, parestezii, confuzie) sau brusc (episod trombotic sau hemoragic - ambele legate de numarul crescut şi de calitatea funcțională procoagulantă a trombocitelor). Trombozele sunt cele mai frecvente complicații şi principalele cauze de deces.

Tratamentul este individualizat. Flebotomiile (emisiuni de sânge de 300 ml, repetate la 48 de ore până la reducerea Ht la valori normale) reprezintă prima manevră terapeutică. Efectele hemodinamice sunt imediate. În schimb, pruritul şi splenomegalia rămân neinfluențate, iar leucocitoza şi trombocitoza se pot accentua, sporind riscul apariției trombozelor. Dacă sunt prezente semnele de panmieloză, se asociază chimioterapia citostatică. Splenectomia poate fi o soluție utilă pentru cazurile la care se constituie o splenomegalie gigantă, compresivă, nereductibilă şi care sustrage din circulație cantități mari de elemente figurate. Terapia actuală a realizat o creştere a mediei supraviețuirii la aproximativ 10 – 15 ani.

Capitolul 12.

FIZIOPATOLOGIA ECHILIBRULUI COAGULO-LITIC

Echilibrul coagulo-litic reprezintă echilibrul între mecanismele ce previn sângerările şi păstrează astfel potențialul hemostatic, şi mecanismele care asigură fluiditate sanguină prin limitarea coagulării.

Hemostaza fiziologică este generată de o serie complexă de mecanisme care cuprind componenți biochimici, celulari şi umorali. Aceştia sunt reprezentați de celulele endoteliale vasculare, de matricea subendotelială, de plachete şi de factorii coagulării şi fibrinolizei.

Răspunsul vascular la traumatism este vasoconstricția. În câteva minute, hemoragia este oprită temporar prin formarea unui trombus plachetar, friabil, care poate fi dislocat de sângele circulant.

Concomitent se activează proteinele de coagulare care, după o serie de reacții, duc în final la formarea cheagului de fibrină, stabil, eficient hemostatic.

Simultan se activează factorii neutralizanți, care limitează cheagul hemostatic la nivelul leziunii vasculare.În final, se produce activarea factorilor fibrinolitici cu liza cheagului de fibrină şi regenerarea endoteliului vascular.

Tulburările hemostazei apar ca urmare a dereglării raportului normal dintre cele două mecanisme - hemostaza şi fibrinoliza. Ele vor antrena o schimbare la nivelul vaselor sanguine de calibru mare, mediu sau mic, care se exprimă clinic prin hemoragii sau prin tromboembolii.

1. HEMOSTAZA PRIMARĂ • VASCULO-PLACHETARĂ

I. NOȚIUNI INTRODUCTIVE

Hemostaza primară are drept scop formarea trombusului alb, constituit din plachete şi fibre de fibrină care îl consolidează. La această etapă participă endoteliul vascular şi plachetele sanguine.

- ENDOTELIUL VASCULAR

Functia principală a endoteliului intact este de a preveni activarea plachetelor sanguine şi a coagulării. În acest scop, produce o serie de substanțe

cu rol inhibitor al agregării (prostaciclina) şi al coagulării (antitrombina III, proteina C, proteina S). Participarea la coagulare se face şi prin sinteza factorului tisular, şi a factorului von Willebrand. Lezarea endoteliului permite contactul factorilor coagulării şi plachetelor cu structurile conjunctive subendoteliale.

- PLACHETELE SANGUINE

Sunt produse de maduva hematopoietică şi reprezintă stadiul final de maturare al liniei megakariocitare.

Trombocitele circulante sunt în număr de 150-400.000 / mmc având o durată de viață de aproximativ 8 - 10 zile înainte de a fi distruse de macrofagele splenice. Au o formă de disc biconvex cu un diametru de 1 micron. Sunt delimitate de o membrană glicoproteică şi fosfolipidică la nivelul căreia esențiale sunt glicoproteinele de suprafață, glicoproteina Ib (GP Ib) - receptorul pentru factorul von Willebrand şi complexul glicoproteic IIb / IIIa (GP IIb / IIIa) - receptorul pentru fibrinogen.

În citoplasmă există trei tipuri de granule care conțin Fp (tabel XXIX):

- granulele alfa - conțin beta-tromboglobulina, factorul 4 plachetar ,factorul de creştere derivat din plachete (PGDF), factorul Willebrand, fibrinogen, fibronectină ;

- granulele dense - contin serotonină, ADP, ATP, ioni de calciu şi magneziu; aceste granule au un rol fiziologic important : în timpul activării plachetare eliberează inductorii agregării plachetare : serotonina, ADP ;

- granule lizozomale - conțin hidrolaze acide : beta-glucuronidaze, beta-galactozidaza, aril-sulfataze.

Plachetele conțin de asemenea şi un sistem contractil actomiozinic.

Tabel XXIX. **Factorii plachetari (Fp) ai hemostazei**

o Fp 1 : Responsabil de convertirea protrombinei în trombină
o Fp 2 : Participă la transformarea fibrinogenului în fibrină şi la agregarea plachetelor ;
o Fp 3 : Fosfolipidul plachetar, implicat în formarea complexului tromboplastinei (mecanism intrinsec) ;
o Fp 4 : Antiheparina - limitează actiunea anticoagulantă a heparinei ;
o Fp 5: Serotonina;
o Fp 6: Fibrinogenul plachetar;
o Fp 7: Trombostenina, realizează retracția cheagului;
o Fp 8: Antifibrinoliza plachetară;
o Fp 9: Factorul stabilizant al fibrinei.

MECANISMELE HEMOSTAZEI PRIMARE

1. Răspunsul vascular - leziunea vasculară antrenează imediat o vaso-constricție reflexă cu scăderea fluxului sanguin la nivelul vaselor de calibru mic.

2. Aderarea plachetelor - leziunea vasculară expune stratul subendotelial trombogen, care permite aderarea plachetelor prin intermediul factorului von Willebrand care se fixează, printr-o porțiune, de stratul subendotelial şi prin alta porțiune, de receptorul plachetar GP Ib;

3. Activarea plachetelor - constă în modificări morfologice, eliberarea de factori din granule, sinteza de prostaglandine şi activitate procoagulantă :

-*modificările morfologice* - constau în schimbarea formei plachetelor din discoidală în sferică, cu apariția de pseudopode ;

-*reacția de secreție* - constă din eliberarea compusilor stocați în granule, dintre care unii induc agregarea plachetară (ADP);

-*sinteza prostaglandinelor* - acidul arahidonic, sub acțiunea ciclooxigenazei, este transformat în endoperoxizi ciclici, care sub acțiunea tromboxansintetazei, se transformă în tromboxan A2, puternic agent agregant şi vasoconstrictor. La nivelul endoteliului, acelaşi ciclu metabolic duce la formarea prostaciclinei (PGI_2), agent antiagregant şi vasodilatator;

-*activitatea procoagulantă* - se evidențiază prin factorul plachetar 3 (FP 3), important în activarea coagulării pe cale intrinsecă (complex tromboplastinic).

4. Agregarea plachetară - reprezintă unirea plachetelor între ele, cu formarea unui dop hemostatic. Agregarea poate fi indusă de ADP, serotonina, trombina, serotonina, tromboxan A2. Esențial pentru agregare este complexul glicoproteic Iib / IIIa, care va fixa fibrinogenul, formând punți interplachetare;

5. Retracția cheagului este posibilă datorită acțiunii retractozimului asupra rețelei actomiozinice şi duce la consolidarea cheagului.

II. FIZIOPATOLOGIA HEMOSTAZEI PRIMARE

Sunt **sindroame hemoragipare** de cauză vasculară sau prin tulburări cantitative/calitative ale trombocitelor – **purpure.**

PURPURELE VASCULARE

Sunt un grup heterogen de maladii, caracterizate prin echimoze şi sângerări spontane, ca urmare a afectării vaselor mici. Tulburarea se află, fie la nivelul vaselor, fie în țesutul conjunctiv perivascular. Frecvent sângerarea se produce la nivelul pielii, ducând la apariția petesiilor, echimozelor sau ambelor, dar se pot produce sângerări şi la nivelul mucoaselor. În multe din vasculopatii, testele screening prezintă puține anomalii sau sunt normale. Timpul de sângerare este normal şi alte teste ale hemostazei sunt, de asemenea, normale. Purpurele vasculare pot fi ereditare sau dobândite (tabel XXX).

Tabel XXX. **Clasificarea purpurelor vasculare**

I. EREDITARE
- Malformații ereditare vasculare
• Telangiectazia hemoragică ereditară - Boala Rendu-Ösler
- Tulburări ereditare ale țesutului conjunctiv
• Sindromul Ehlers-Danlos
• Boala Marfan
II. DOBANDITE
- Purpure mecanice
• Simplă
• Senilă
- Purpura asociată cu infecții
- Purpura Henoch-Schönlein
- Scorbutul(avitaminoza C)
- Purpura steroidiană

I. <u>PURPURE VASCULARE EREDITARE</u>

Purpurele vasculare ereditare sunt produse prin defecte în sinteza colagenului sau a altor elemente ale suportului vascular, sau prin malformații vasculare ereditare.

- **TELANGIECTAZIA HEMORAGICĂ EREDITARĂ (BOALA RENDU ÖSLER)**

Este o boală genetică cu transmitere autosomal dominantă. Anatomo-patologic, peretele capilarelor şi al venulelor este redus la un singur strat de celule endoteliale care acoperă membrana bazală, astfel că aceste vase se dilata progresiv şi se pot rupe. Telangiectaziile sunt leziuni de 1-3 mm diametru, de culoare roşie, care cresc progresiv o dată cu vârsta, atingând maximul la 40-50 de ani. Au o dispoziție caracteristică la nivelul tegumentelor (pomeții obrajilor, palme, plante) şi mucoaselor (buze, limbă, mucoasă nazală), dar sunt prezente şi la nivelul viscerelor (mucoasa digestivă, bronşică, laringiană). Manifestările cele mai frecvente sunt hemoragiile (epistaxis, hemoptizii, hemoragii digestive) şi anemia feriprivă secundară. Diagnosticul este sugerat de asocierea :

- caracter ereditar;
- prezența telangiectaziilor;
- tendința la sangerari.

Semne esențiale : testele de hemostază primară, proba Rumpel-Leeds (test de fragilitate capilară) şi testele de coagulare sunt normale.

- **BOALA MARFAN**

Boală congenitală care afectează țesutul conjunctiv,determinând: anomalii oculare, anomalii scheletale (status longilin, hiperlaxitate articulară), anomalii cardiovasculare (defecte septale, prolaps de valva mitrală), dar şi alterarea rezistenței capilarelor, cu creşterea fragilității.

II. PURPURE VASCULARE DOBÂNDITE

PURPURA VASCULARĂ SIMPLĂ

O forță mecanică suficientă poate produce purpura la oricine, iar la pacienții care se învinețesc usor, o anamneză atentă poate aprecia dacă echimozele corespund forței exercitate, sau necesită o altă explicație. Multe femei par extrem de sensibile la învinețire la nivelul toracelui, membrelor inferioare şi superioare, în special în timpul perioadei reproductive.

PURPURA VASCULARĂ SENILĂ

Apare la persoanele peste 60 de ani, incidența crescând proporțional cu vârsta. Este rezultatul pierderii elasticității pielii, atrofiei colagenului dermic şi eventual pierderii adventicei vasului. Traumatismele minore favorizează deplasări ale structurilor dermice externe pe cele interne cu forfecarea vaselor şi apariția extravazării. Se manifestă sub forma de peteşii sau echimoze situate predominant pe antebrațe şi fața dorsală a mainilor.

PURPURA ASOCIATĂ CU INFECȚII

O mare varietate de agenți infecțioşi pot produce purpura prin alterarea creşterea permeabilității vasculare. Mecanismele de producere sunt diverse:

- agresiune directă asupra endoteliului, de către agentul infecțios (ricketsii, virusuri, meningococ);
- proces autoimun declanşat de produse sau toxine bacteriene;
- purpura Henoch-Schönlein
- ocluzii embolice ale vaselor mici.

Aceste mecanisme se pot asocia între ele şi chiar cu trombocitopenie şi/sau coagulare intravasculară diseminată(CID).

Un aspect particular al purpurei infecțioase este *purpura fulminans* (atinge exclusiv copilul), întalnită în septicemiile cu meningococ sau după infecții streptococice. Unele medicamente pot determina agresiuni vasculare directe : *aur, sulfamide, streptomicina.*

PURPURA HENOCH-SCHONLEIN

Este o vasculită imună ce apare prin agresiune imunologică asupra endoteliului vascular, fiind declanşată de infecțiile cu streptococ β hemolitic grup A sau de anumite medicamente. Apare la copii înainte de vârsta de 15 ani şi rar la adulți. Tabloul clinic se caracterizează prin tetrada:

- purpură cutanată maculo-peteşială - ce apare la nivelul gambelor, simetric, în special pe fața anterioară
- manifestari articulare de tip artralgii, artrita
- manifestări digestive sub formă de greață, vărsături, dureri colicative, rareori hematemeză sau melenă
- afectare renală cu edeme, hematurie, proteinurie, uneori glomerulonefrită difuză sau insuficiență renală.

Semnul esențial : absența modificărilor hemostazei, singurul test pozitiv este proba garoului (proba Rumpel-Leeds).

SCORBUTUL

Vitamina C reprezintă un constituent important în procesul de sinteză a colagenului. În absența ei, fibrele de colagen sunt slabe, luând o structură anormală de triplu helix. Prezența de colagen anormal în peretele vascular, antrenează fragilitate capilară şi tendința la prelungirea timpului de cicatrizare. Manifestările clinice variază în funcție de severitatea deficitului :

- leziuni peteşiale - predominant la nivelul membrelor inferioare
- hemoragii gingivale, intramusculare
- edeme ale membrelor inferioare, astenie, sindrom anemic

PURPURA STEROIDIANĂ

Pacienții cu sindrom Cushing şi cei cu tratamente de lungă durată cu corticoizi, prezintă o subțiere a țesutului conjunctiv, cu favorizarea sângerărilor la traumatisme minore. Aceasta impune evitarea contextelor traumatice.

PURPURE DE CAUZĂ TROMBOCITARĂ

TULBURĂRI CANTITATIVE ALE TROMBOCITELOR - TROMBOCITOPENII

Trombocitopenile sunt cea mai freventă cauză de hemoragie si sunt caracterizate de valori ale numarului de trombocitele sub 150.000/mmc.

Sindromul hemoragipar apare spontan în general la valori de sub 50.000/mmc; se manifesta prin :

- purpura peteşială şi echimotică, predominant la membrele inferioare

- hemoragii mucoase: gingivoragii, epistaxis, metroragii, hemoragii digestive
- hemoragii retiniene, cerebro-meningee (cele mai grave).

Examenele de laborator evidențiază:

- trombocitopenie, de obicei sub 50.000 / mmc;
- timp de sângerare prelungit întotdeauna;
- lipsa retracției cheagului;
- testul de fragilitate capilară (Rumpel-Leeds) - pozitiv.

Sunt cunoscute trei mecanisme principale ce conduc la trombocitopenii:

I. Diminuarea producerii de trombocite
II. Exces de distrugere plachetara
III. Tulburarea distributiei trombocitare.

I) TROMBOCITOPENII PRIN DIMINUAREA PRODUCERII

TROMBOCITOPENII EREDITARE

- **TROMBOCITOPENIA AMEGACARIOCITARĂ**

Amegacariocitoza ereditară este o boală cu transmitere autozomal recesivă, în care trombocitopenia este produsă prin absența aproape totală a megacariocitelor, asociată cu variate anomalii somatice, dintre care cea mai frecvența este aplazia radială brahială. În primul an de viață morbiditatea este de 40% prin hemoragie cerebrală şi alte consecinte majore ale plachetelor deficiente functional şi numeric.

- **SINDROMUL WISKOTT-ALDRICH**

Anomalie congenitală cu transmitere gonosomală recesivă. Boala se manifestă numai la sexul masculin. Boala se caracterizează prin :

- leziuni cutanate exematiforme
- sensibilitate crescută la infecții (prin deficiența de Ig M)
- manifestări hemoragice - constante şi grave
- trombocitopenie majoră,adesea sub 50.000 / mmc
- evoluție spre o hemopatie malignă

TROMBOCITOPENII DOBÂNDITE (tabel XXXI)

- **HIPOPLAZIA MEGACARIOCITARĂ INDUSĂ MEDICAMENTOS**

Megacariocitele sunt primele lezate de medicamentele ce provoacă afectarea celulelor stem pluripotente.

- majoritatea agenților chimioterapici mielosupresori inhibă replicarea megacariocitelor, ca un efect secundar dependent de doză

- citostatice de fază (metotrexatul, citozina şi arabinozida) ce determină o depresie rapidă, dar promt reversibilă în producerea plachetelor
- medicamentele specifice pentru ciclul celular, cum ar fi ciclofosfamida, induc mielosupresia intermediară
- substantele alkilante (busulfanul, nitrozureea) produc gradual, dar de durată mai lungă, lezarea megacariocitelor şi a altor elemente medulare
- clorotiazida poate produce o hipoplazie megacariocitară de severitate moderată care se remite cu discontinuitate ;
- unele medicamente, cum ar fi cloramfenicolul, inhibă complet şi ireversibil megakariocitoza, rezultând hemoragii masive care duc la deces.

- **TROMBOCITOPENII CAUZATE DE INFECȚII VIRALE**

Anumite infecții virale (rujeolă, rubeolă, varicelă, citomegalovirus) determină scăderea numărului de trombocite prin depresie selectivă a megakariopoiezei. Sângerarea este disproportionat de severă deoarece tulburările induse de virus se reflectă şi asupra agregării plachetare şi activității procoagulante.

Tabel XXXI. **Etiopatogenia trombocitopeniilor dobândite**

I. SCĂDEREA PRODUCȚIEI DE TROMBOCITE – Boli ale măduvei hematopoietice • Anemia aplastică • Infiltrarea măduvei – Depresia selectivă a megakariopoiezei • Medicamente, toxice, infecții virale – Megakariopoieză ineficientă • Anemia megaloblastică
II. CREŞTEREA DISTRUGERII SAU CONSUMULUI DE TROMBOCITE – Imună (autoimune, izoimune, indusă de medicamente) – Coagularea intravasculară diseminată – Purpura trombotică trombocitopenică
III. DISTRIBUȚIA ANORMALĂ A TROMBOCITELOR – Splenomegalia

II) TROMBOCITOPENII PRIN EXCES DE DISTRUGERE

Trombocitemia datorată înlaturării crescute a plachetelor din circulație se produce prin unul din următoarele mecanisme:

- trombocitopenie imună (tabel XXXII), în care plachetele acoperite cu imunoglobuline, sunt înlăturate prin fagocitoza sau liza indusă prin complement

- creşterea consumului de plachete (distrugere prin aderare la endoteliu lezat) cum se produce în CID (coagulare intravasculară diseminată) sau purpura trombotică trombocitopenică.

- **PURPURA TROMBOCITOPENICĂ AUTOIMUNĂ (PTI)**

Se defineşte ca o trombocitopenie periferică, frecvent sub 60000 / mmc, aparută prin hiperdistrucție prematură datorată unor autoanticorpi antiplachetari sau unor complexe imune fixate pe membrana plachetară, ce determină fagocitarea lor de către macrofage. Există două forme: una acută, care survine mai ales la copil, şi o formă cronică, mai frecventă la adult, cu incidență mai mare la sexul feminin. Mecanismul apariției de autoanticorpi este necunoscut. Se discută factori genetici, modificarea unor antigene de suprafață sub acțiune virală, dezechilibru între subpopulațiile limfocitare.

Anticorpii identificați au fost de tip Ig G si Ig A în majoritatea cazurilor şi Ig M în cateva cazuri, dar întotdeauna asociat cu celelalte clase. Trombocitele care au fixați anticorpii sunt sechestrate şi distruse în sistemul reticuloendotelial, majoritar splenic, dar şi în cel hepatic şi medular. Acest mecanism poate juca un rol important în trombopenii.

Tabel XXXII.**Cauze de trombocitopenie imună**

I. PURPURA TROMBOCITOPENICĂ AUTOIMUNĂ • Acută • Cronică
II. INDUSĂ DE IZOANTICORPI • Neonatală • Posttransfuzională
III. INDUSĂ DE MEDICAMENTE
IV. ASOCIATĂ CU ALTE AFECȚIUNI • Tulburări ale țesutului conjunctiv • Tulburări limfoproliferative • Tumori solide • Infecții(virale, bacteriene, parazitare)

Clinic, boala se manifestă printr-un sindrom hemoragic reprezentat prin :

- purpura peteşii şi echimoze predominant la membrele inferioare
- hemoragii mucoase - gingivoragii, epistaxis, hemoragii genitale
- hemoragii retiniene, cerebro-meningee

În caz de hemoragii importante se asociază şi un sindrom anemic.

Exista două forme de purpură trombocitopenică autoimună (PTI):

a) Forma acută

Este o afecțiune frecvent întâlnită la copii şi adulții tineri. Are debut brusc la 1-2 săptămâni după infecția virală. Ac antivirali, tip Ig G, se ataşează de antigenele virale fixate pe suprafața trombocitelor, determină sechestrarea splenică cu scăderea numărului de plachete până la 20.000 / mmc, ducând astfel la apariția peteşiilor, echimozelor multiple şi sângerărilor mucoase spontane. Purpura trombocitopenică imună acută este autolimitată, dar după primele două săptămâni de la debut, în cazurile severe (plachete sub 10.000 / mmc) sângerările puternice pot determina apariția hematoamelor. Aceşti pacienți necesită tratament cu doze mari de prednison şi perfuzii zilnice cu Ig G purificate, care interferă cu clearence-ul plachetelor acoperite cu anticorpi de către macrofage. PTI care nu se vindecă în sase luni este o afecțiune cu o patogenie diferită : PTI cronică.

b) Forma cronică

Este una din cele mai frecvente boli hematologice imune ale adultului, care se caracterizează prin apariția insidioasă a hemoragiilor muco-cutanate inexplicabile - petesii, echimoze, epistaxis şi menoragii. Spre deosebire de forma acută, în forma cronică, sângerarea este moderată, dar prezența hematoamelor pe limbă sau mucoase, necesită transfuzii plachetare şi alte măsuri de urgență pentru prevenirea sângerării intracraniene ce ar putea provoca decesul.

PTI cronică este produsă de anticorpii Ig G, în special cei din clasa Ig G1, care reacționează cu epitopii de pe complexul GPIIb-IIIa. Această specificitate pentru GPIIb-IIIa (receptorul pentru fibrinogen) este dedusă din faptul că plachetele deficitare în receptorul pentru fibrinogen, cum sunt cele din boala Glanzmann, sunt de obicei nereactive cu anticorpii din aceasta clasa. Splina joacă un rol central in PTI cronică nu numai pentru faptul că filtrează plachetele acoperite cu anticorpi, dar şi pentru că limfocitele sale produc anticorpii specifici.

Deoarece splina este atât sursa primară de anticorpi cât şi locul major de înlaturare al plachetelor acoperite cu anticorpi, splenectomia precoce este prima indicație terapeutică în cazul eşecului corticoterapiei. În urma realizării splenectomiei numărul trombocitelor creşte în 70% din cazuri.

- **TROMBOCITOPENIA NEONATALĂ**

La 50% din nou-născuții din mame cu PTI cronică, apare trombocitopenia la naştere ; antigenele trombocitare fetale trec transplacentar în circulația maternă, unde vor stimula apariția de anticorpi antitrombocitari corespunzători. Aceştia vor trece bariera placentară în sens invers, intrând în circulația fetală, unde vor determina distrugerea trombocitelor fetale. Fenomenul survine atunci când fatul mosteneşte antigene care lipsesc pe trombocitele materne. Alloimunizarea survine în cursul primei sarcini, pentru a reapare, mai intensă, în cursul sarcinilor ulterioare. Copiii afectați, prezintă de la naştere fenomene hemoragice variate şi trombocitopenie severă. Cea mai gravă complicație a purpurei neonatale este hemoragia intracraniană. Trombocitopenia este prezentă încă de la nastere, iar boala trebuie suspectată de fiecare data dacă trombocitele nou-născutului scad sub 20.000/mmc. Diagnosticul este stabilit prin evidențierea incompatibilității antigenelor trombocitare ale părinților, iar la mamă se evidențiază anticorpi anti-trombocite paterne.

- **PURPURA POST-TRANSFUZIONALĂ (PPT)**

PPT este o afecțiune caracterizată printr-o purpură trombocitopenică fulminantă şi sângerări începând la 7 zile după transfuzia de sange. Majoritatea pacientelor cu PPT sunt multipare, cu o vârstă de mijloc sau mai în vârstă, al căror ser conține izoanticorpi anti HPA1 (Human Platelet Antigen) în concentrație mare care reacționează cu GPIIIa. Pentru a preveni distrugerea masivă a plachetelor, este necesară perfuzia cu doze mari de imunoglobuline. La cele mai multe paciente, purpura se remite spontan în 3-4 săptămâni.

- **TROMBOCITOPENIA INDUSĂ DE MEDICAMENTE**

Multe medicamente determină distrugerea imună a plachetelor, cele mai cunoscute fiind *chinina, sărurile de aur,* combinațiile de *sulfonamide* şi *heparina.* Anticorpii tip Ig G se leagă prin fragmentul Fab de medicamentul fixat pe membrana plachetară, formând un complex medicament-anticorp stabil, la nivelul suprafeței plachetare. Receptorii plachetari pentru anticorpii induşi de medicament, sunt diferiți pentru clasele de medicamente, precum şi între diferiți pacienți expusi la acelaşi medicament, principalii receptori fiind componente de GPIb, GPIIb, GPIIIa si GP IX. Acumularea anticorpilor pe suprafata plachetară, permite liza celulelor acoperite cu Ig, prin activarea complementului, sau prin înlăturarea din circulație de către macrofage.

MODELUL CHININĂ-CHINIDINĂ

Deşi purpura apare rar la persoanele tratate cu aceste medicamente, ingestia lor de către persoane care au fost anterior sensibilizate, poate determina reacții anafilactice sau pirogene, putând progresa chiar către purpura generalizată sau hemoragie, la nivelul tractului gastro-intestinal. Dacă pacientul

supraviețuieşte, sângerările cedează în 5-10 zile, o dată cu declinul Ig G ataşate de plachete, prin dispariția haptenei vinovate. Anticorpii dependenți de medicamentele care se leagă de plachete, pot fi puşi în evidență prin incubarea plachetelor normale cu plasma de la pacienți, în prezența medicamentului suspectat.

III)TROMBOCITOPENII PRIN TULBURĂRI DE DISTRIBUȚIE

Splina în condiții normale sechestrează aproximativ o treime din masa trombocitară circulantă. În afecțiunile care asociază splenomegalia (ciroza hepatică, sindroamele limfoproliferative), masa trombocitară sechestrată poate creşte, cu apariția unei trombocitopenii. Mecanismul probabil se consideră a fi sechestrarea trombocitelor la nivelul sinusurilor splenice, ipoteza confirmată de efectul favorabil al splenectomiei.

TULBURĂRI CALITATIVE ALE TROMBOCITELOR-TROMBOPATII

Sunt afecțiuni hemoragice, mai rar întâlnite, care se comportă clinic ca o purpură trombocitopenică, deşi numărul trombocitelor este normal. Se caracterizează prin alterări specifice în structura plachetelor ce duc la tulburări funcționale trombocitare în aderare, agregare, secreție. Anomalia poate privi placheta însăşi sau poate fi o aberație extrinsecă ce alterează funcția normală a plachetelor, cum se întâmplă în Boala von Willebrand.

Etiopatogenic, trombopatiile pot fi clasificate (tabel XXXIII) în trombopatii ereditare, mai rare, şi dobândite, mai frecvente.

Tabel XXXIII. **Etiopatogenia trombopatiilor**

I. EREDITARE – Tulburări de aderare : • Sindromul Bernard-Soulier • Boala von Willebrand – Tulburări de agregare: • Trombastenia Glanzmann – Tulburări de secreție: • Boala plachetelor gri • Deficit în sinteza de TxA2
II. DOBÂNDITE – Induse medicamentos : aspirină, antibiotice – Bolile mieloproliferative – Hiperglobulinemia – Uremia

I) TROMBOPATII EREDITARE

Au fost definite trei tipuri de disfuncții genetice: defecte ale aderării plachetare, insuficiența agregării şi anomalii ale secreției plachetare.

- **BOALA BERNARD-SOULIER**

Boala, denumită şi distrofie trombocitară hemoragipară sau sindromul trombocitelor gigante, reprezintă o trombopatie constitutională caracterizată prin: alungirea timpului de sângerare, trombocite de talie mare, cu anomalii morfologice si alterări ale timpului de consum al protrombinei. Este o boală rară, cu transmitere autosomal recesivă, ambele sexe fiind afectate. Boala este rezultatul unui deficit cantitativ sau unei anomalii calitative a complexului GP Ib-IX, receptorul pentru fixarea factorului von Willebrand. Consecinta va fi alterarea adezivității plachetare, ceea ce se traduce printr-un sindrom hemoragic cutaneo-mucos important. Identificarea unor plachete gigante, asociată un test de aglutinare la ristocetină negativ, care nu se corectează prin adaugare de plasmă normală, permite diagnosticul de sindrom Bernard-Soulier.

- **BOALA VON WILLEBRAND**

Boala von Willebrand va fi descrisă în capitolul referitor la tulburările coagulării plasmatice.

- **TROMBASTENIA GLANZMANN**

Este o boală cu transmitere autosomal recesiva rară, caracterizată prin sângerări postchirurgicale severe şi ale mucoaselor, timp de sângerare prelungit, absența retracției cheagului, deficit de agregării trombocitare la ADP, colagen, trombina. Trombastenia Glanzmann reprezintă o insuficiență a agregării plachetare datorită lipsei (tipul I) sau deficienței (tipul II) receptorului pentru fibrinogen - GP IIIa, ceea ce duce la un deficit al agregabilității plachetare. Se manifestă clinic prin purpură cutaneo-mucoasă ce poate să apară în primele luni de viață şi se atenuează cu vârsta.

- **BOALA REZERVORULUI DE STOCARE (STORAGE POOL DISEASE)**

Prezintă două variante :

Boala granulelor α - există un deficit al granulelor α, care în mod normal, stochează factorul de creştere derivat din trombocit (PDGF). Eliberarea continuă, în această boală, a PDGF duce la grade variate de fibroză medulară, cu apariția pe frotiu a unor plachete mari, de culoare gri.

Boala granulelor dense δ - deficitul de stocare al ADP, ATP, serotonină duce la un deficit în aderare la colagen.

Tulburările granulelor α si δ se manifestă clinic prin :

- sângerari moderate, mucoase şi cutanate
- sângerari postpartum

Paraclinic se caracterizează prin :

- timp de sângerare prelungit
- lipsa agregării la concentrații mici de ADP, dar prezența la doze mari de ADP.

- **DEFECTE ALE SINTEZEI TROMBOXANULUI**

Numeroşi pacienți prezintă manifestări hemoragice moderate determinate de efecte « aspirin-like » în sinteza tromboxanului (inhibarea ciclooxigenazei). Cea mai frecventă este deficiența în ciclooxigenază, având ca şi consecință incapacitatea de a genera tromboxan A2 (care favorizează agregarea trombocitară) şi astfel predispoziția la sângerări ale mucoaselor.

II) TROMBOPATII DOBÂNDITE (tabel XXXIII)

Defectele funcțiilor plachetare apar în cadrul unor boli cum sunt sindroamele mieloproliferative cronice, sindroamele mielodisplazice, insuficiența renală sau după tratamentul cu antiinflamatoare nesteroidiene.

- **UREMIA**

În insuficiența renală cronică, produşii de metabolism ai ureii inhibă funcția factorului 3 plachetar, a complexului FVIII-FvW şi sinteza Tx A2. Se asociază o alterare a metabolismului prostaglandinic şi a nucleotidelor trombocitare.

- **TULBURĂRI MIELOPROLIFERATIVE SAU MIELODISPLAZICE**

Defectele plachetare prezente în sindroamele mieloproliferative cronice tip policitemia vera, mielofibroză sau trombocitemie esențială sunt reprezentate de pierderea receptorilor α-adrenergici şi, astfel, a agregării la adrenalină, tulburarea oxidării acidului arahidonic pe calea lipooxigenazei şi o instabilitate a granulelor dense, care duce la depleția ADP-ului granular.

Pacienții cu sindroame mielodisplazice pot avea anomalii plachetare severe, uneori determinând sângerari, care preced apariția manifestărilor clinice ale leucemiei mieloblastice cu mai multe luni.

- **DISFUNCȚIA PLACHETARĂ INDUSĂ DE MEDICAMENTE**

ASPIRINA

Tratamentul cu aspirina, duce la prelungirea importantă a timpului de sângerare, chiar la doze mici, prin inhibarea fazei secundare de agregare şi de secreție plachetară. Inhibarea secreției plachetare se produce prin acetilarea ireversibilă a unei porțiuni a ciclooxigenazei, blocând sinteza de TxA2 şi inhibând agregarea plachetară. În timp ce la indivizii normali, dozele uzuale de aspirină determină o prelungire uşoară a timpului de sângerare, la pacienții cu trombocitopenie sau boala von Willebrand; dozele mici de aspirină pot prelungesc timpul de sângerare şi pot produce hemoragii.

AGENȚII ANTIMICROBIENI

Majoritatea antibioticelor β-lactamice, în special penicilina, administrate în doze mari sau la pacienții cu funcția hepatică sau renală afectată, se ataşează de membrana plachetară şi blochează legarea factorului von Willebrand şi a agoniştilor plachetari (ADP, adrenalina) la receptorii lor. Disfuncția plachetară este maximă la 3-5 zile de la începerea terapiei cu penicilină.

HEMOSTAZA SECUNDARĂ

1. NOȚIUNI INTRODUCTIVE

Are ca rezultat transformarea fibrinogenului solubil în fibrină insolubilă sub acțiunea trombinei. Procesul are loc prin interacțiunea factorilor coagulării ce au o triplă provenientă (plasmatică, tisulară, plachetară), şi continuă acțiunile din hemostaza primară, interferându-se şi completându-se.

« Cascada coagulării » are loc în trei etape :

I. Formarea tromboplastinei active (factor Xa – activatorul protrombinei) prin două mecanisme, intrinsec şi/sau extrinsec, în raport cu originea plasmatică sau tisulară a factorului de start:

Mecanismul intrinsec - utilizează numai factori de proveniență plasmatică, la care se adaugă fosfolipidele plachetare (Fp3) ; este declanşat de activarea FXII Hageman la contactul cu endoteliul denudat ; în continuare sunt activați succesiv FXI, X, IX, care împreună cu FVIII, Fp3 şi Ca activează FX. ;

Mecanismul extrinsec - este inițiat de leziunile tisulare prin intervenția tromboplastinei tisulare (F III) sintetizat de endoteliul vascular, care trece în sange, şi împreună cu FVII şi Ca , activează FX.

Factorul Xa (tromboplastina activă) este locul de convergență (elementul comun) al celor două căi, acționează asupra protrombinei. Toți factorii plasmatici sunt sintetizați hepatic, dar factorii II, VII, IX si X necesită şi prezența vitaminei K.

II. Formarea trombinei - din protrombina sub acțiunea tromboplastinei

Generarea trombinei pe cale extrinsecă este mai rapidă (secunde) decât cea pe cale intrinsecă (minute) şi datorită acestui decalaj de timp, o condiționează, şi o amplifică prin mecanism auto-catalitic.

III. Formarea fibrinei - din fibrinogen sub acțiunea trombinei.

Consolidarea legaturilor între monomerii de fibrină este realizată de FXIII, stabilizator al fibrinei, activat de trombina în prezența calciului. După formarea cheagului de fibrina are loc sinereza şi retracția lui, proces dependent de cantitatea şi calitatea trombocitelor, prin prezența trombosteninei, proteina contractilă asemănătoare actomiozinei.

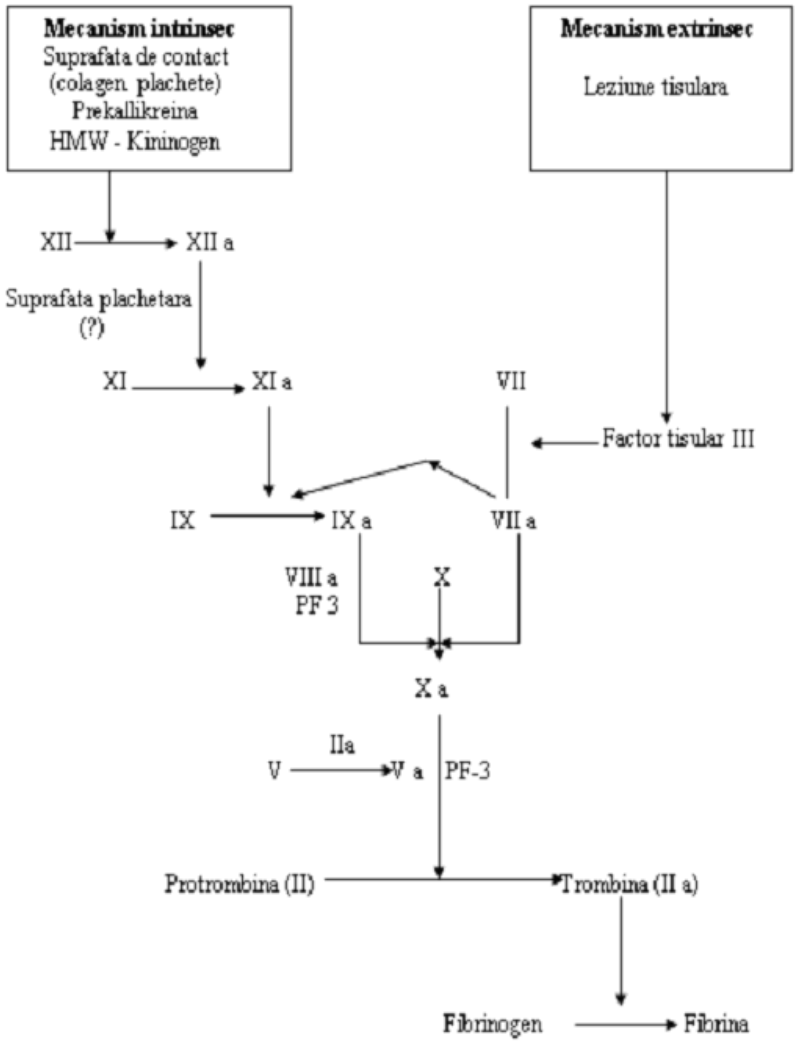


Fig. 24. **Cascada coagulării**
(a = factor activat, protează)

În sânge şi în ţesuturi au fost izolaţi şi factori anticoagulanţi (inhibitori ai coagulării), care predomină în condiţii fiziologice şi astfel împiedică cogularea intravasculară a sângelui.

Tabel XXXIV. **Factorii plasmatici ai coagularii**

Factor	Functia	Sindromul clinic
I Fibrinogen	Rețeaua de fibrină	Afibirinogenemia
II Protrombina *	Activează FI, V, VII, XIII, Proteina C, plachete	Hipotrombinemia
III Factorul tisular (tromboplastina tisulară)	Receptor pentru FVII	-
IV Ca	Localizarea cheagului	-
V Proaccelerina	Ajută FXa să activeze FII	Parahemofilia
VII Proconvertina *	Activează FIX şi FX	Parahemofilia Alexander
VIII Factor antihemofilic A	Ajută FIXa să activeze FX	Hemofilia A Boala von Willebrand
IX Factor antihemofilic B *	Activeaza FX	Hemofilia B
X Factor Stuart-Power *	Activează FII	Deficit de factor X
XI Factor Rosenthal	Activează FIX	Sindromul Rosenthal
XII Factor Hageman, factor de contact	Inițiază mecanismul intrinsec al coagulării	Deficiență Hageman
XIII Factorul stabilizator al fibrinei (FSF)	Formarea polimerul stabil de fibrină	Deficiența FSF

* Factori sintetizați la nivelul ficatului în prezența vitaminei K

Inhibitorii fiziologici ai coagulării sunt antitrombinele :

- antitrombina I - fibrina (adsoarbe trombina);
- antitrombina II – α2 macroglobulina (proteină plachetară)
- antitrombina III - se fixează pe fibrele de fibrină şi neutralizează trombina ramasă în exces inactivând şi FXIIa, FXIa şi plasmina.
- antitrombina IV - produşi de degradare ai fibrinei.
- Proteina C – inactivează Va şi VIII (activată de trombină si proteina S)

Inhibitorii patologici ai cogulării sunt antifactori plasmatici ce iau nastere prin mecanisme imunologice: antifactor VIII sau IX, ce apare la hemofilici în urma transfuziilor repetate cu concentrate plasmatice de FVIII sau IX ; aceşti anticorpi neutralizează activitatea factorilor procoagulanți.

Coagularea sângelui este un proces enzimatic dinamic, în care forțele ce duc la formarea cheagului de fibrină (trombocite şi factori plasmatici ai coagulării) sunt antagonizate de inhibitorii naturali şi factorii fibrinolitici.

2. FIZIOPATOLOGIA HEMOSTAZEI SECUNDARE

Tulburările pot fi consecința dezechilibrului dintre factorii procoagulanti şi cei anticoagulanți. Deficitul sau tulburările calitative ale factorilor procoagulanți cât şi excesul inhibitorilor coagulării vor favoriza **stările de hipocoagulabilitate,** cu tendința la sângerare; excesul de factori procoagulanți cât şi deficitul inhibitorilor, vor favoriza **stările de hipercoagulabilitate** cu tendință la tromboză.

A. STĂRILE DE HIPOCOAGULABILITATE

Pot fi determinate de:

- defecte genetice - coagulopatii ereditare – în sinteza unor proteine plasmatice specifice coagulării
- sinteza insuficientă a unor factori de coagulare – coagulopatii dobândite; prin afectarea ficatului
- consumul exagerat al unor factori ai coagulării – coagulare diseminată

I) TULBURĂRI EREDITARE ALE UNOR FACTORI AI COAGULĂRII

Deficitele congenitale ale factorilor coagulării (tabel XXXVI) sunt afecțiuni rare, majoritatea cu transmitere autosomal recesivă, interesând de obicei un singur factor. Ele cauzează hemoragii, care apar din prima copilărie, a căror intensitate este proporțională cu gradul defectului.

Tabel XXXVI. **Deficite ereditare ale factorilor coagulării**

1. Deficitul de factor VIII • Hemofilia A • Boala von Willebrand-pseudohemofilia
2. Deficitul de factor IX • Hemofilia B
3. Deficitul de factor I
4. Deficitul de factor II
5. Deficitul de factor V • Parahemofilie
6. Deficitul de factor VII
7. Deficitul de factor X
8. Deficitul de factor XI • Hemofilie C
9. Deficitul de factor XII
10. Deficitul de factor XIII

- **HEMOFILIILE**

Sunt boli ereditare caracterizate prin deficitul cantitativ sau calitativ al FVIII (Hemofilia A) sau al FIX (Hemofilia B). Hemofilia A reprezintă 80-85% din cazuri, iar hemofilia B15-20%. Hemofiliile sunt cele mai frecvente deficite congenitale ale coagulării. Genele responsabile de cele două tipuri de hemofilii sunt diferite, dar ambele sunt situate pe cromozomul X. În consecința, hemofilia reprezintă o boală ereditară cu transmitere recesivă legată de sex: baieții prezintă boala clincă, femeile fiind doar purtătoare. Descendenții masculi ai hemofilicilor sunt sănătoşi, iar femeile obligatoriu purtătoare. Starea de homozigot la femei este excepțională. Hemofilia poate apare şi sporadic, fără a exista antecedente familiale. Tabloul clinic este identic în cele două forme de hemofilie. Principalele manifestări hemoragice sunt **hemartroza** şi **hematoamele**.

Hemartroza - interesează în special genunchii, coatele, articulatiile scapulohumerale, mai rar aparând la nivel radiocarpian sau coxofemural. Se însotesc de durere, tumefiere, impotență funcțională. Odată cu repetarea hemartrozelor la aceeaşi articulatie, apare "artropatia hemofilică", cu ankiloze, redori articulare şi atrofia musculaturii adiacente;

Hematoamele - pot fi: *subcutanate* sau *submucoase* cu risc compresiv (baza limbii, retrofaringian, retroperitoneal), *ale lojelor musculare* (psoas, coapsă, antebraț) cu risc compresiv pe pachetele neuro-vasculare, *subperiostale, intraosoase* sau *intramusculare* recidivante, cu aparitia de pseudo-tumori hemofilice.

Mai puțin frecvente sunt hematuriile şi hemoragiile digestive. hemoragiile grave pot apare după plagi traumatice, extracții dentare, intervenții chirurgicale; hemoragiile intracraniene au risc vital. Intensitatea acestor manifestări depinde de gravitatea deficitului de factor VIII sau IX.

În hemofilia tip A modificările biologice sunt reprezentate de: alungirea timpului de tromboplastină parțial activată (APTT) şi a timpul de coagulare pentru FVIII; metodele imunologice arată o activitate normală a factorului von Willebrand şi a agregării plachetare la ristocetină. În hemofilia tip B, APTT şi timpul de coagulare pentru factorul IX sunt alungiți. Scăderea concentrației factorului VIII poate fi întâlnită şi în boala von Willebrand, sau în CID (coagulare intravasculară diseminată).

- **BOALA VON WILLEBRAND**

Este o afecțiune caracterizată prin aderarea anormală a plachetelor, de două ori mai frecventă decât hemofilia. Transmiterea este autosomal dominantă cu expresii variate. Defectul primar pare să fie o sinteză redusă de factor von Willebrand, proteină de care depende aderarea plachetelor, şi este un cărăuş

pentru factorul VIII, protejându-l de o distrugere prematură. Ultima proprietate explică nivelele scazute de factor VIII găsite în boala von Willebrand. Factorul von Willebrand este codificat de o genă de pe cromosomul 12 şi este sintetizat de celulele endoteliale şi megakariocite.

Boala este o tulburare extrem de heterogenă care a fost clasificată în mai multe subtipuri majore :

- tipul 1 de Boala von Willebrand este cea mai frecventă formă şi se transmite autosomal dominant ; această variantă se datorează deficienței cantitative a tuturor multimerilor factorului von Willebrand
- tipul 2 de Boala von Willebrand este subdivizat în două subtipuri în funcție de nivelul proteinei disfuncționale (testele de laborator evidențiază variații semnificative ale acesteia)
- tipul 3 este sever clinic şi este caracterizat prin transmitere recesivă, cu absența factorului von Willebrand şi tulburări mixte de hemostază.

Boala se manifestă prin hemoragii post intervenții chirurgicale şi post traumatice, sângerări ale mucoaselor (epistaxis, menoragie) şi pierdere excesivă de sânge prin traumatisme cutanate superficiale.

Modificările biologice se caracterizează prin: timp de sângerare prelungit, deficit de aglutinare la ristocetină (in vitro), nivel scăzut al factorului VIII şi al factorului von Willebrand, adezivitate plachetara scazută.

- **TULBURĂRI ALE FIBRINOGENULUI (F I)**

Deşi rare, există tulburări ereditare ale fibrinogenului. Aceste tulburări includ :

- Afibrinogenemia (lipsa completa a fibrinogenului) - se caracterizează printr-un sindrom hemoragipar sever, cu echimoze, hemoragii mucoase, hematoame, hemoragii cerebrale ; boala se transmite autosomal recesiv
- Hipofibrinogenemia - mai frecventă şi mai puțin severă, se caracterizează prin nivele ale fibrinogenului sub 100mg/dl, lipsa hemoragiilor spontane şi teste decoagulare moderat alterate
- Disfibrinogenemia - în care concentrația fibrinogenului este normală, dar cu anomalii calitative, cu puține manifestări hemoragice, uneori cu accidente trombembolice

- **DEFICITUL DE PROTROMBINĂ (F II)**

Este o anomalie foarte rară a coagulării, cu hemoragii cutaneo-mucoase, la nivelul plăgilor, hemartroze. Transmiterea se face autosomal recesiv, fapt ce explică caracterul familial al bolii.

- **DEFICITUL DE PROACCELERINA (F V)**

Boala rară, cu transmitere autosomal recesivă. Exista forme cu deficit cantitativ şi cu deficit calitativ. Clinic, boala este manifestă la homozigoti, prin hemoragii posttraumatice, menoragii, epistaxis, hemoragii digestive. Investigațiile de laborator evidențiază alungirea a PTT si TP, corectabile prin amestec cu plasma normală.

- **DEFICITUL DE PROCONVERTINA (F VII)**

Deficitul ereditar de factor VII (hipoconvertinemia, parahemofilia Alexander) este un sindrom hemoragic care interesează ambele sexe şi se caracterizează prin hemoragii care apar extrem de precoce având diverse localizări: ombilicale, nazale, uterine, meningee. Mecanismul are la bază deficiența în procesul de sinteză a FVII la nivelul celulelor hepatice, proces reglat de o pereche de gene de pe cromosomii somatici şi necesită prezenta vitaminei K. Investigațiile de laborator evidențiază alungirea a PTT şi a TP, corectabile prin amestec cu plasma normală.

- **DEFICITUL DE FACTOR STUART-POWER (F X)**

Este o afectiune rară, cu transmitere autosomal recesivă, datorată tulburărilor în sinteza FX al coagulării. Manifestările clinice variază în funcție de deficit: la cei cu factorX în concentrație de aproximativ 10%, manifestările sunt uşoare. La cei cu deficit mai mare, survin hemoragii ombilicale, hemoragii după traumatisme uşoare, hemoragii mucoase, hematoame. Investigațiile de laborator evidentiază alungirea a PTT şi TP corectabile prin amestec de plasmă normală.

- **DEFICITUL DE FACTOR ROSENTHAL (FXI) - HEMOFILIA C**

Se manifestă clinic ca o hemofilie moderată .Este mai redusă ca incidență decât hemofilia B; este transmisă autosomal dominant şi poate fi întâlnită la populațiile de evrei.

- **DEFICITUL DE FACTOR HAGEMAN (F XII)**

Este o boală cu transmitere autosomal recesivă, lipsită de expresie clinică, singura tulburare fiind a unor teste de laborator: alungirea timpului de coagulare, a timpului Howell şi scurtarea timpului de consum al protrombinei. S-a crezut că asociază o incidență crescută a infarctului miocardic şi trombozelor venoase, fapt infirmat ulterior.

- **DEFICITUL DE FACTOR STABILIZATOR AL FIBRINEI (F XIII)**

Boala rară, cu transmitere autosomal recesivă, care se manifestă prin hemoragii postoperatorii tardive, hemoragii la nivelul cicatricei cordonului ombilical şi un deficit în cicatrizarea plăgilor.

Există forme cu deficit cantitativ şi cu deficit calitativ. Factorul XIII are doua subunități distincte: A - cu rol catalitic şi de stimulare a formarii legăturilor covalente dintre moleculele de fibrină (cu rol stabilizator) şi B cu rol de stabilizare

a subunităților A în plasmă. Gena subunității A se afla pe cromozomul 6, iar gena subunității B se află pe cromosomul 1. Numai homozigoții sunt simptomatici. Testele de coagulare sunt normale, dar cheagul este friabil şi solubil în uree şi acid monocloracetic.

II. TULBURĂRI DOBÂNDITE ALE FACTORILOR DE COAGULARE

Tulburările de coagulare dobândite sunt mai frecvent întâlnite, implicând mai mulți factori ai coagulării şi se asociază cu: trombocitopenie, trombocitopatii, exces de inhibitori ai coagulării, anomalii vasculare.

1) DEFECT DE SINTEZA FACTORILOR COAGULĂRII

a. Deficit în sinteza factorilor dependenți de vitamina K

Vitamina K liposolubilă este obținută din legume verzi şi prin sinteză bacteriană intestinală; este necesară carboxilării acidului glutamic din structura factorilor coagulării vitamino-K dependenți, pentru a fixa calciul şi astfel a se ataşa fosfolipidelor membranei plachetare. Deficiența poate fi prezentă la nou-născut (boala hemoragică a nou-născutului) sau mai târziu.

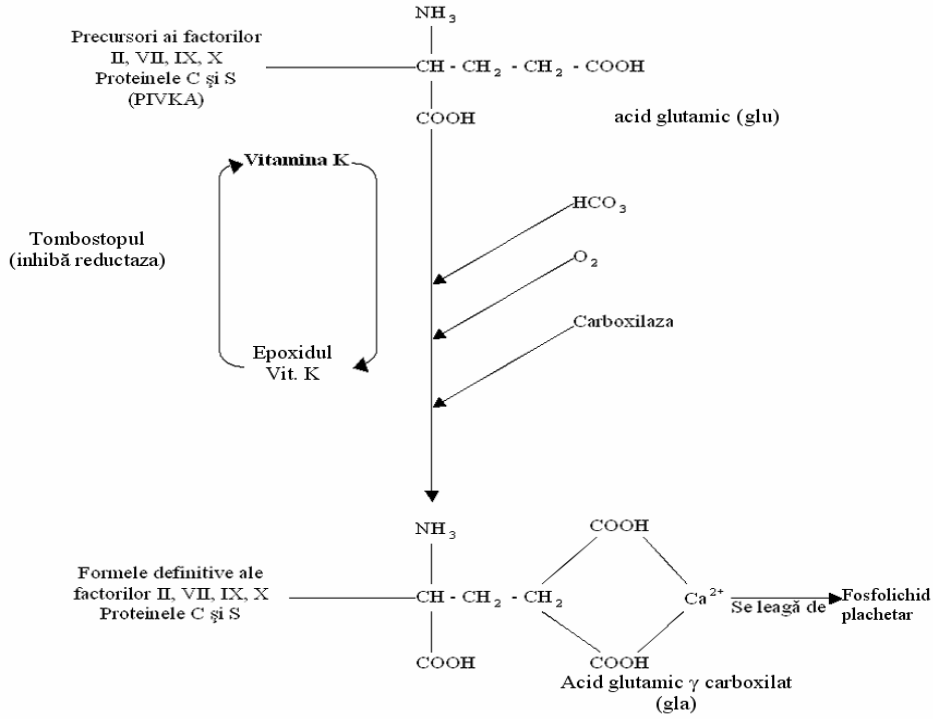


Fig. 25. **Acțiunea vitaminei K în γ-carboxilarea acidului glutamic din structura factorilor coagulării (II, VII, IX, X) şi a proteinelor C şi S.**

Deficitul de vitamina K poate apare în situații diferite:

- deficiența aportului - prin carența alimentară (scorbut, pelagră) sau prin lipsa sintezei în intestin (sterilizarea florei intestinale prin antibiotice, sulfamide)
- deficiența absorbției - datorită unui tranzit intestinal accelerat (diaree cronică), incapacității de absorbție (sprue, boala celiacă) sau lipsei bilei in intestin (obstrucție biliară) sau datorită unui baraj în circulația portă
- deficiența de utilizare - datorită unei grave insuficiențe hepatice (ciroza hepatică) sau prin administrarea terapeutică de antivitamine K (cumarinice) sau salicilați (aceştia din urmă produc în plus şi trombopenie).

- **HIPOPROTROMBINEMIA**

Forma câştigată a hipoprotrombinemiei este mult mai frecventă, fiind determinată de sinteza insuficientă a protrombinei la nivelul ficatului, fie datorită deficitului de vitamina K, fie ca urmare a afecțiunilor hepatice grave (insuficiența hepatică, hepatita toxică). Această formă pură este rară, în schimb cea asociată cu deficiența altor factori dependenți de vitamina K (FV, FVII, FX) este mult mai frecventă. Hipoprotrombinemiile prin deficit de vitamina K sunt foarte rar intâlnite, deoarece pentru sinteza protrombinei sunt necesare cantități foarte mici - mai puțin de 0,5mg / Kgcorp.

- **BOALA HEMORAGICĂ A NOU NĂSCUTULUI**

Factorii dependenți de vitamina K sunt scăzuti la naştere şi continuă să scadă în timpul perioadei de alăptare la sân, din primele zile de viață. Imaturitatea celulelor hepatice, lipsa sintezei bacteriene intestinale a vitaminei K şi cantitatea mică în laptele de mamă, contribuie la deficiență şi pot produce hemoragii, de obicei din a doua până în a patra zi de viață. Investigațiile de laborator evidențiază alungirea a PTT si TP.

b) Afecțiuni hepatice

Multiple anomalii, de cauză hepatică, ale hemostazei contribuie la o tendință crescută de sângerare, şi pot exacerba hemoragia prin varice esofagiene, la bolnavii cu ciroză hepatică. Intervin următoarele mecanisme :

- obstrucția biliară determină o tulburare a absorbției vitaminei K, ducând la scăderea sintezei factorilor II, VII, IX, X, de către celulele parenchimatoase ale ficatului
- în boala hepatocelulară severă, pe lângă deficitul acestor factori, există, de obicei, o reducere a nivelelor factorului V şi fibrinogenului, şi o creştere a cantității de activator de plasminogen

- hipersplenismul, asociat cu hipertensiune portală, determină, frecvent, trombocitopenie
- pacienții cu insuficientă hepatică au o tulburare funcțională a trombocitelor
- anomaliile funcționale ale fibrinogenului (disfibrinogenemia) sunt întâlnite la multi pacienți
- coagularea intravasculară diseminată poate fi legată de eliberarea de tromboplastină din celulele hepatice distruse şi reducerea concentrațiilor de antitrombina III, proteină C şi α2 antiplasmina. În plus, există o tulburare a inhibării factorilor de coagulare activați şi o creştere a activității fibrinolitice

2) PREZENȚA DE INHIBITORI PATOLOGICI AI COAGULĂRII

Cei mai mulți din inhibitorii coagulării sunt anticorpi de tip IgG care acționează împotriva factorilor VIII, IX şi a factorului von Willebrand, care apar posttransfuzional. Deficitul factorilor coagulării se produce şi datorită înlaturării rapide din circulație a complexelor anticorp-factor de coagulare de căre macrofage. Anticorpii antifactori ai coagulării pot apărea post-partum sau la pacienți cu boli autoimune cum ar fi lupus eritematos, boli limfoproliferative.

3) DISTRUCȚIA SAU CONSUMUL EXCESIV AL FACTORILOR COAGULĂRII

Acest mecanism este specific **coagulării intravasculare diseminate (CID).**

4) ALTE COAGULOPATII

- sindromul transfuziei masive
- boli cu produce de proteine M
- anomalii induse de medicamente
  - trombostopul şi alti anticoagulanți din familia dicumarinice, inhibă sinteza de protrombină şi a altor factori dependenți de vitamina K, prin blocarea reductazei epoxidului vitaminei K, şi astfel, indirect, reducând γ carboxilarea rezidurilor de glutamat ai acestor factori (Fig. 25).
  - antibioticele - alterează flora intestinală şi sinteza vitaminei K
  - asparaginaza - determina deficit de fibrinogen şi alți factori ai coagulării
  - citostaticele - afectează fibrinoformarea.

B. STĂRILE DE HIPERCOAGULABILITATE

Spre deosebire de hemoragii, mecanismele care duc la tromboze sunt extrem de complexe, rareori putându-se identifica precis factorul declanşant sau favorizant. Dată fiind importantă trombozelor în patogeneza unor afecțiuni cu impact mare în sănătatea publică, cum ar fi infarctul miocardic sau accidentele vasculare cerebrale, ideea identificării subiectilor trombofilici şi a unei eventuale profilaxii a accidentelor trombotice la aceşti subiecți este de mare actualitate.

Tromboza reprezintă o ruptură a echilibrului fluido-coagulant, în sensul hiperactivității coagulante sau hipoactivității fibrinolitice. În timp ce hemostaza vizează formarea unui trombus extravascular capabil să oprească hemoragiile, tromboza din contra, duce la formarea unui cheag intravascular, care poate oblitera, parțial sau total, lumenul unui vas şi să reducă sau să suprime total vascularizația la nivelul teritoriului care depinde de vasul obliterat.

Factorii care intervin în formarea trombusului sunt :

- endoteliul vascular-activat sau lezat
- modificările reologiei sanguine (staza sau turbulența)
- plachetele sanguine - prin funcțiile lor adeziune, activare, agregare plachetară
- deficitul factorilor plasmatici ai coagulării (antitrombinele, proteina C, proteina S, cofactorul II al heparinei) şi ai fibrinolizei (inhibitorii activatorilor plasminogenului - PAI 1, PAI 2, PAI 3 şi antiplasminele).

Stările de hipercoagulabilitate, pot fi primare, datorate unor defecte ereditar a mecanismelor naturale anticoagulante, sau, de cele mai multe ori secundare, apărute în cadrul altor afectiuni.

I. STĂRI DE HIPERCOAGULABILITATE EREDITARE

- **DEFICITUL DE ANTITROMBINA III**

Antitrombina III (AT III) este o α2 glicoproteină plasmatică, sintetizată de hepaticite, dar şi de endoteliile vasculare care are proprietatea de a inhiba activitatea trombinei, dar şi a factorilor X si IX activați, având o acțiune mai puțin pronunțată asupra factorilor XII si XI activați. Deficitul de AT III se transmite autosomal dominant, iar starea de homozigot este incompatibilă cu viața; manifestările clinice apar la heterozigoți şi constau în tromboze venoase recidivante; episoadele trombotice apar spontan sau pot fi precipitate de factori favorizanți trombogeni: sarcina, staza, stările postoperatorii. 2 - 4% din episoadele trombotice apărute sub 50 de ani sunt datorate deficitului de AT III.

- **DEFICITUL DE PROTEINA C(PC)**

PC este o protează dependentă de vitamina K, produsă în ficat, care în prezența trombomodulinei şi a calciului ionic neutralizează activitatea FV şi FVIII

ai coagulării; proteina C activată blochează acțiunea inhibitorilor activatorilor plasminogenului, având astfel şi un rol fibrinolitic. Deficitul de PC este o boală ereditară, cu transmitere autosomal dominantă, defectul fiind situat pe cromozomul 2. Indivizii heterozigoți au o concentrație de PC mai mică de 60% din cea normală, mulți dintre ei dezvoltând tromboze recurente înainte de 30 de ani. Copiii homozigoți cu deficit de PC prezintă după 12 - 24 de ore de la naştere, un sindrom deseori letal, dominat de tromboze necrozante, numit purpură trombotică fulminantă neonatală.

- **DEFICITUL DE PROTEINĂ S(PS)**

PS este o glicoproteină dependentă de vitamina K şi este cofactor pentru PC. Cele două proteine actionează succesiv pentru menținerea proprietăților antitrombotice ale endoteliului vascular. Deficitul de proteină S se transmite autosomal dominant ; peste 80% din heterozigoți sunt supuşi riscului trombozelor venoase recurente, tromboflebitei şi evenimentelor tromboembolice care debutează în adolescență sau la începutul vârstei adulte. La homozigoți, accidentele tromboembolice sunt mai frecvente şi apar mai devreme.

II. STĂRI DE HIPERCOAGULABILITATE DOBÂNDITE

Stările de hipercoagulabilitate dobândite apar într-o multitudine de situații patologice (malignități, sarcină, intervenții chirurgicale majore, traumatisme, colagenoze, obezitate, hiperlipidemii, utilizarea contraceptivelor orale), mecanismele fiind variate de la o afecțiune la alta, uneori incomplet elucidate. Diagnosticul este cel al bolii de bază, neexistând în cele mai multe cazuri o corelație semnificativă între manifestările clinice trombotice şi alterarea testelor uzuale de hemostază.

Aproape în toate **neoplaziile** apare o activare patologică a coagulării, cu apariția unei coagulări intravasculare diseminate, de cele mai multe ori subclinică, evidențiindu-se doar o trombocitopenie de diverse grade, o prelungire a timpilor de coagulare (TQ, APTT), eventual cu prezența monomerilor de fibrină şi a produşilor de degradare a fibrinei (PDF). Explicația constă în faptul că atât celulele tumorale cât şi macrofagele şi monocitele asociate tumorii, secretă factor tisular (tromboplastină tisulară), cu rol în activarea coagulării pe cale extrinsecă. De asemenea, celulele neoplazice exprimă la suprafață PAI 1, prevenind îndepartarea prin fibrinoliză a depozitelor de fibrină.

Majoritatea bolilor de colagen, în special **lupusul eritematos sistemic**, sunt caracterizate de o tendință crescută la tromboze. Mecanismele sunt reprezentate de o hiperactivitate a sistemului monocitar-macrofagic cu eliberare în exces de factor tisular şi de prezența "inhibitorului de tip lupic" reprezentat de

anticorpi îndreptați împotriva unor structuri fosfolipidice, care deşi “in vitro” duc la o prelungire a APTT-ului, “in vivo” au ca rezultat tendința la tromboze prin efectul exercitat asupra endoteliilor vasculare.

Multe din modificările fiziologice care au loc în timpul **sarcinii** pot creşte riscul tromboembolic : scăderea activității fibrinolitice, staza şi dilatarea venelor profunde ca urmare a compresiunii produse de uterul gravid, creşterea nivelelor de fibrinogen şi a altor proteine procoagulante. Riscul tromboembolic nu este crescut antepartum, dar creşte de 20 de ori în perioada postpartum, ca urmare a stresului traumatic şi chirurgical, implicat în patogeneza bolii tromboembolice asociate sarcinii.

Utilizarea **pilulelor contraceptive** bogate în estrogeni, determină modificări trombogene ca urmare a scăderii activității fibrinolitice, scăderii nivelelor de AT III, creşte sinteza de F I, II, VII, VIII, X precum şi dilatării venoase.

Riscul de tromboembolism după **intervenții chirurgicale** sau **traumatisme**, este determinat de locul şi extinderea zonei afectate, precum şi de durata imobilizării postoperatorii. Procedurile ortopedice (chirurgia de şold, traumatismele pelvisului) determină cel mai frecvent tromboze, localizate în special la venele din apropierea leziunii, venele iliace sau femurale.

În **obezitate, hiperlipidemii, diabet zaharat** apariția trombozelor este determinată de creşterea activității unor factori ai coagulării cum sunt factorul V, X, XIII concomitent cu scăderea relativă a activității fibrinolitice ; în plus, plăcile ateromatoase şi endoteliile lezate eliberează factor tisular.

FIBRINOLIZA

Este procesul de descompunere enzimatică a depozitelor de fibrină (cheag, tromb), mecanism invers al coagularii, prin care se asigură repermeabilizarea vaselor şi se mentine fluiditatea sangelui. Liza fibrinei este un proces enzimatic realizat de plasmină, forma activă a plasminogenului. Reglarea activării fibrinolizei are loc prin jocul activatorilor şi inhibitorilor fibrinolizei.

Proteinele care intervin în fibrinoliză sunt:

1) Plasminogenul este o glicoproteină produsă în ficat; prin scindarea acestuia, sub acțiunea activatorilor, ia naştere plasmina, enzimă care degradează fibrinogenul, fibrina şi în mai mică masură FVIII si FV

2) Activatorii plasminogenului:

- **Activatorul tisular (tPA) -** este produs şi stocat în endotelii şi eliberat sub influența unor stimuli (anoxia, staza, adrenalina); tPA este în stare nativă inactiv, având nevoie de prezența filamentelor de fibrină pentru activare; îşi exercită acțiunea local, doar acolo unde exista fibrină

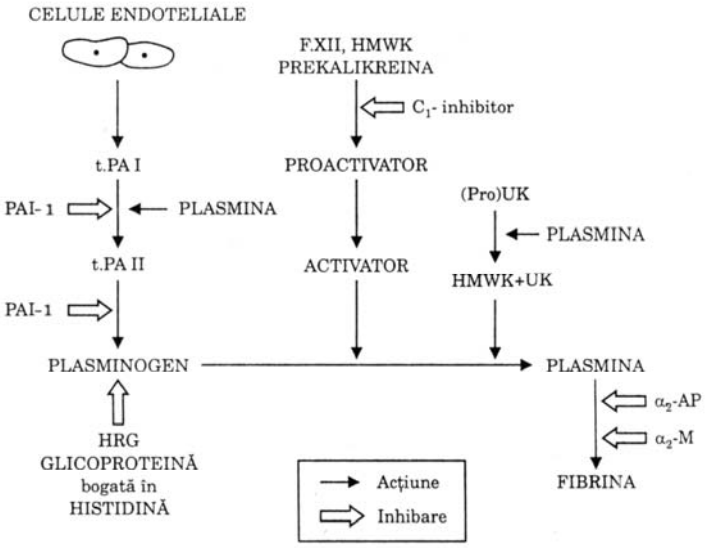


Fig. 26. **Activatorii şi inhibitorii sistemului fibrinolitic**

- **Urokinaza (activatorul de tip urinar-uPA) -** este sintetizată sub forma de proenzima, prourokinaza, de către celulele epiteliului renal şi al căilor urinare, macrofage, endoteliul vascular, mucoasa gastrică. Sub acțiunea plasminei şi kalikreinei, se transformă în forma activă, urokinaza, capabilă de a activa pasminogenul.
- **Streptokinaza -** se fixează pe plasminogen, scoțând în evidență centrul activ; activează sistemic fibrinoliza

3) Inhibitorii fibrinolizei:

a) Inhibitorii fiziologici:

- **Antiplasminele -** α2-antiplasmina, cu acțiune rapidă; α2-macro-globulina, cu acțiune lentă; α1-antitripsina ; complexul antitrombina III - heparina; inhibitorul C1 al complementului ;
- **Inhibitorii activatorilor plasminogenului(PAI):**
  - PAI 1 sintetizat de endotelii şi ficat
  - PAI 2 sintetizat de placentă în trimestrul III şi de unele celule tumorale;
  - PAI 3 sintetizat în hepatocite şi îşi potențează acțiunea în prezența heparinei.

b) Inhibitorii utilizati terapeutic:

- **Trasiolul** - extract de parotidă şi plămân de bou, cu rol în neutralizarea plasminei
- **Acidul epsilonaminocaproic, acidul tromexamic** - molecule capabile de a se fixa pe plasminogen, prevenind astfel legarea acestuia de fibrină.

Plasmina îşi exercită acțiunea de degradare asupra fibrinogenului şi fibrinei, rezultând produşii de degradare ai acestor substante PDF. Aceştia exercită o acțiune inhibitorie asupra formării fibrinei şi asupra agregării plachetare.

TULBURARI ALE FIBRINOLIZEI

I) TULBURARI EREDITARE ALE FIBRINOLIZEI

- **Deficitul de α 2-antiplasmina -** boală foarte rară, transmisă autosomal recesiv, ce se manifestă prin hemoragii ale cordonului ombilical, epistaxis, hematurii, hemartroze, hematoame intramusculare, dar mai ales hemoragii tardive şi prelungite după răniri şi intervenții chirurgicale.
- **Deficitul de inhibitor al activatorului plasminogenului (PAI) -** tabloul clinic este asemănător cu deficitul de α2-antiplasmină.
- **Deficitul de t-PA** - s-au descris câteva cazuri cu tromboze şi nivele scăzute de t-PA, consecința fie a unei sinteze scăzute în endotelii, fie datorate unei eliberări deficitare.
- **Anomaliile familiale ale plasminogenului -** sunt reprezentate fie de o scadere cantitativă, fie de modificări structurale ale moleculei de plasminogen.

II) TULBURĂRILE DOBĂNDITE ALE FIBRINOLIZEI

Sindromul fibrinolitic poate fi cronic (evidențiat doar accidental), sau acut, în CID, în special de natură **obstetricală şi medicală**. În ultimele luni de **sarcină** sau în cursul **naşterii**, fibrinoliza apare ca urmare a pătrunderii în circulație a tromboplastinei tisulare de la nivelul de rupere a placentei, cât şi datorită factorilor placentari care produc activarea plasminogenului cu eliberare masivă de plasmină. **Intervențiile chirurgicale largi şi laborioase** pe anumite organe (uter, plămâni, prostată) pun în libertate cantități mari de substanțe tromboplastinice, dar şi activatori tisulari ai plasminogenului (kinaze endoteliale), realizând un consum important de fibrină. În boli medicale grave - **ciroza hepatică, insuficiența hepatică** - datorită titrului scăzut de antiplasmine produse în ficat, se produc activări exagerate ale fibrinolizei. De asemeni, în **leucemii**, eliberarea unor enzime proteolitice din lizozomii leucocitelor, determină acelaşi efect fibrinolitic ca şi în urma **muşcăturilor de şarpe**.

COAGULAREA INTRAVASCULARĂ DISEMINATĂ (CID)

Se defineşte ca un sindrom anatomo-clinic, caracterizat printr-o diseminare anormală a coagulării, proces care în mod normal rămâne localizat.

Etiopatogenie:

În mod normal există mai multe mecanisme care previn extinderea coagulării la nivelul microcirculației (sediul acestui proces patologic):

- diluția rapidă în torentul sanguin a factorilor activați ai coagulării
- degradarea la nivel hepatic a factorilor activați
- fagocitarea în sistemul reticulohistiocitar a depozitelor de fibrină
- inhibiția factorilor activați de către inhibitorii fiziologici din plasmă (AT III, PC, PS)

În anumite condiții patologice (leziuni vasculare extinse, apariția în sânge a tromboplastinei tisulare), procesele procoagulante le depăşesc pe cele anticoagulante, ducând la apariția sindromului de CID. Acestea sunt favorizate şi de starea de şoc, prin stază şi hipoxie în mica circulație, de depăşirea capacității de fagocitoză a sistemului reticulohistiocitar sau de insuficiența hepatică.

CID este rezultatul a multiple stări patologice :

- cele mai frecvente sunt **cauzele obstetricale** (toxemia gravidică, embolia amniotică), **politraumatismele şi intervențiile chirurgicale mari**; în aceste situații mecanismul este reprezentat de eliberarea în circulație a tromboplastinei tisulare
- în cazul **cancerelor metastazate**, CID se datorează proprietăților procoagulante a unor produşi eliberați de celulele tumorale
- în **stările septice grave -** apar leziuni extinse ale endoteliilor, cu activarea diseminată a plachetelor şi a factorilor de contact
- în cazul **muşcaturilor de şerpi veninoşi** se produce o activare enzimatică rapidă a fibrinolizei

Clinic, CID se caracterizează prin coexistența manifestărilor hemoragice, datorate trombopeniei şi fibrinogenopeniei de consum, şi a celor trombotice.

Schematic, fenomenele se desfaşoară în **trei stadii** (figura 28):

1. În **primul stadiu**, foarte scurt în cazurile chirurgicale şi obstetricale, se produce o **hipercoagulabilitate** de intensitate crescândă, inițiată de factori trombogeni, care participă izolat, sau de obicei, asociat. Activarea sistemului intrinsec al coagulării, duce la formarea trombinei, care va transforma fibrinogenul în fibrină. Totodată, trombina agregă trombocitele, determină eliberarea conținutului lor, trombocitopenie şi creşterea factorilor de natură trombocitară. Este începutul procesului trombotic.

2. **Stadiul doi**, corespunde biologic unei coagulări masive prin formarea de microtrombi de fibrină diseminați în microcirculație, cu consum de plachete şi factori plasmatici ai coagulării (fibrinogen, protrombina, activatori), care sunt integrați în cheagul de fibrină.

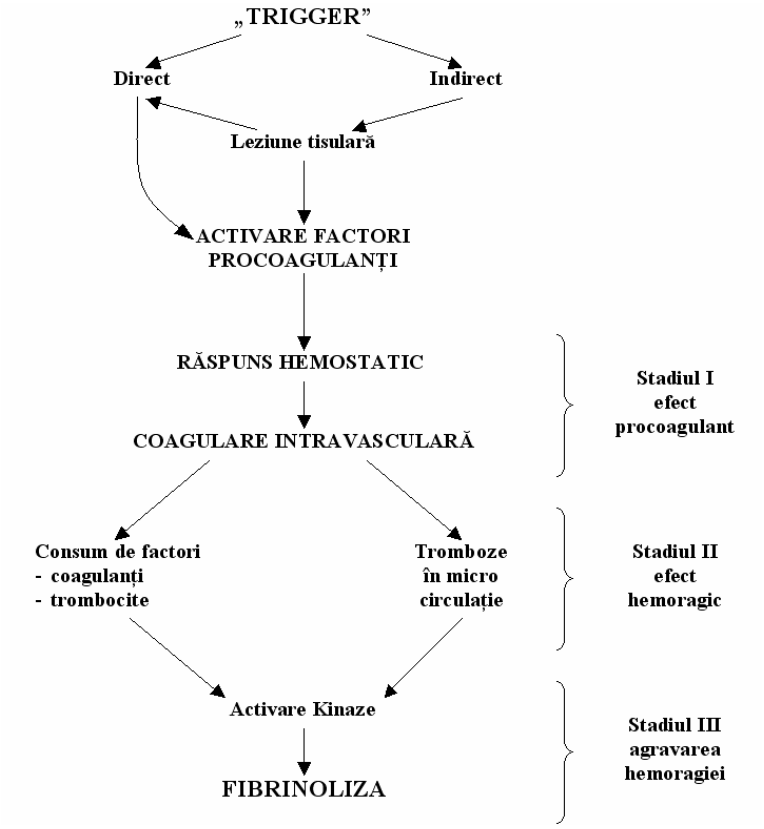


Fig. 27. **Modificările fiziopatologice caracteristice fiecarei etape a CID**

Sărăcirea sangelui în trombocite şi factori plasmatici se exprimă prin trombocitopenie, scăderea indicelui de protrombină şi a fibrinogenului. Se ajunge astfel la o **hipocoagulabilitate** cu sângerări importante. Este momentul hemoragic al CID. Această perioadă se caracterizează prin sindrom hemoragic cu multiple localizări: cutanate, mucoase, viscerale. De asemenea, intervine stocarea până la saturație a SRH cu factori ai hemostazei, printre care plachete şi fibrină formată în exces, cu spolierea consecutivă a sângelui, ceea ce agravează hemoragiile. Sângele sărăcind în factori coagulanți, se ajunge rapid la

hipocoagulabilitate severă, generatoare de hemoragii grave, în pofida unei hipercoagulabilități potential persistente (« rebound »).

3. În **stadiul trei** sindromul hemoragic se agravează, deoarece apare o fibrinoliză reacțională, numită şi secundară, ce suplimentează hemoragiile. Fenomenele se desfaşoară astfel: depozitele de fibrină diseminate în microcirculație declanşează eliberarea de către endoteliul vascular sau țesuturile lezate a unor kinaze care transformă proactivatorul plasmatic în activator, iar acesta plasminogenul, fixat fiziologic de fibrină, în plasmină. Plasmina declanşează sistemul fibrinolitic, descompunând trombii de fibrină în produşi de degradare solubili (PDF).

Ca urmare, circulația locală a organelor este refacută, vasele se repermeabilizează, dar prin circulația restabilită trec în torentul sanguin PDF (antitrombine). Când raportul PDF/fibrină este ridicat, fibrina este impiedicată să polimerizeze în cheaguri, iar monomerii săi vor circula sub formă de complexe solubile cu fibrinogenul şi PDF.

Astfel, PDF şi plasmina actionează pe un mare teritoriu al microcirculației, producând o fibrinoliză intensă. Sângele devine incoagulabil, ajungându-se la hemoragii cataclismice.

Capitolul 13.

FIZIOPATOLOGIA APARATULUI RESPIRATOR

FUNCȚIILE SISTEMULUI RESPIRATOR

Respirația reprezintă funcția prin care se asigură aportul şi utilizarea oxigenul (O_2) necesar proceselor oxidative ale organismului şi eliminarea dioxidului de carbon (CO_2) rezultat din metabolismul tisular.

Respiratia cuprinde 3 etape fundamentale care asigură aportul, transportul şi utilizarea gazelor:

- etapa alveolo-capilară
- etapa circulatorie
- etapa tisulară

Etapa alveolo-capilara

Etapa alveolo-capilară depinde de:

- compozitia şi presiunea aerului atmosferic;
- ventilația normala (aport suficient de oxigen);
- integritatea morfofuncțională alveolo-capilară;
- perfuzia capilaro-alveolara normală.

Etapa circulatorie

Etapa circulatorie depinde de:

- debitul cardiac normal;
- volumul masei sangvine circulante;
- cantitatea şi calitatea hemoglobinei.

Etapa tisulara

Etapa tisulara depinde de:

- starea normala a endoteliului capilar;
- presiunea şi debitul de irigație capilară corespunzatoare necesităților tisulare;
- integritatea funcțională a enzelor respiratori.

Afectarea uneia din aceste etape respiratorii nu duce obligatoriu la o insuficientă aprovizionare cu O_2 a țesuturilor, căci intervin fenomenele adaptative ale celorlalte etape.

Pulmonul, pe langa asigurarea schimburilor gazoase, intervine si in alte numeroase procese vitale (funcții nerespiratorii):

- In mecanismul de termoreglare - termoliză;
- Rol metabolic (in metabolismul lipidic si in sinteza de substante biologic active). Pulmonul participa activ la sinteza de fosfolipide, iar prin lipoproteinlipaza la hidroliza trigliceridelor. Este bogat in histamina, metaboliti ai acidului arahidonic (prostaglandine, leucotriene) si serotonina. Pulmonul poate sintetiza catecolamine, intervine in inactivarea prostaglandinelor, a bradikininei, precum si in transformarea angiotensinei I in angiotensina II (cu ajutorul enzimei de conversie);
- In coagulare: țesutul pulmonar reprezinta o sursa importanta de tromboplastina tisulară (alaturi de tesutul cerebral) dar si un activator care transforma plasminogenul circulant in plasmina (fibrinoliză). De asemenea, mastocitele pulmonare sintetizeaza heparina, substanta cu rol antitrombinic;
- In echilibrul acido-bazic si hidric intervine prin eliminarea vaporilor de apa si a CO_2.

CARACTERISTICILE SISTEMULUI RESPIRATOR

Patologia sistemului respirator este deosebit de bogata şi de frecventă. Acest fenomen se datoreaza în mare măsura structurii şi condițiilor funcționale deosebite ale acestui aparat.

Parenchimul pulmonar este singurul țesut al corpului omenesc în care mediul extern este separat de mediul intern printr-un perete subțire (membrana alveolo-capilară), având grosimea de doar 0,35-2,5 mm.

In condiții de repaus pătrund în plămân câte 4,2 l aer/minut.

Aerul respirat conține în suspensie bacterii, virusuri, pulberi, uneori vapori şi gaze nocive. Studiile bacteriologice demonstreaza ca în 24 ore pătrund în căile aeriene peste 6 milioane de bacterii. In interiorul alveolelor pulmonare (câte 300 milioane alveole pentru fiecare plaman, realizând o suprafață totală de aproximativ 80 m^2) există condiții optime pentru dezvoltarea florei microbiene: aerul este saturat in vapori, temperatura este de 37^0 C. Din fericire, în condiții de

normalitate, sistemul respirator beneficiază de unele mecanisme de protecție, mecanisme ce trebuie bine cunoscute, protejate şi chiar stimulate. Acestea sunt:

- Reflexul de închidere a glotei, prin care este impiedicată patrunderea în căile aeriene a lichidelor sau solidelor în momentul deglutiției.
- Reflexul de tuse consta intr-un expir fortat cu glota inchisa la inceput. Curentul de aer puternic spre exterior ce se produce in momentul deschiderii glotei arunca afara din bronhii excesul de mucus. Acest reflex este inhibat de opium si antitusive si este stimulat de expectorante.
- Miscarea cililor. Epiteliul bronsic misca spre exterior (cu viteza de 20 mm/min.) ca un covor rulant, stratul subtire de mucus ce il acopera. Uscaciunea excesiva a aerului inspirat, fumul de tigara, atropina scad efectul de curatire bronsica al miscarii cililor.
- Stratul de mucus ce tapeteaza interiorul bronhiilor fixeaza corpii straini de dimensiuni foarte mici, aerosolii, bacteriile si virusurile din aerul inspirat. Modificarile calitative sau cantitative ale secretiei de mucus favorizeaza infectiile, obstructia bronsica sau atelectazia teritoriilor alveolare subjacente.
- Surfactantul, secretat de pneumocitele alveolare, reprezinta un material activ care tapeteaza suprafata alveolara, reduce tensiunea de suprafata pe masura ce diminua dimensiunile bulelor (alveole cu aer) si se opune transsudarii de lichid in alveole.
- Imunoglobulina A, anticorp ce se gaseste in stratul de mucus, inhiba activitatea bacteriilor sau virusurilor.
- Macrofagele, celule ce se gasesc in interiorul alveolelor, realizeaza fagocitoza bacteriilor sau pulberilor fine ajunse in alveole.

FUNCȚIILE RESPIRATORII ALE PULMONULUI

Respirația pulmonară poate fi divizată în 3 procese principale: **ventilația**, sau mişcarea aerului între atmosferă şi porțiunea respiratorie a plămânilor; **perfuzia**, sau fluxul de sânge de la nivelul plămânilor şi **difuzia**, sau transferul de gaze între alveole şi sânge. Sistemul nervos controlează mişcarea muşchilor respiratori şi reglează frecvența respirațiilor, astfel încât să satisfacă diferitele nevoi ale organismului.

Schimbul de gaze

VENTILAȚIA

Ventilația se defineşte ca mişcarea aerului în porțiunea respiratorie a plămânilor. Sunt două tipuri de ventilație: pulmonară şi alveolară. *Ventilația*

pulmonară se referă la schimbul total de gaze între atmosferă şi plămâni. *Ventilația alveolară* este schimbul de gaze la nivelul zonei destinate schimbului de gaze din plămâni. Ventilația necesită un sistem de căi aeriene deschise şi o diferență de presiune care mişcă aerul înăuntrul şi înafara plămânilor.

PERFUZIA

Schimbul de gaze necesită o continuă perfuzie cu sânge a zonei de schimb de la nivelul plămânilor. Termenul de *perfuzie* este utilizat pentru a descrie circulația sângelui la nivelul patului capilar.

Vasele pulmonare sunt mai subțiri, mai compliante şi opun mai puțină rezistență la curgere decât vasele din circulația sistemică. Presiunile din circulația pulmonară sunt mai scăzute decât cele din circulația sistemică (22/8 mm Hg, față de 120/70 mm Hg). Presiunea şi rezistența scăzute la nivelul circulației pulmonare permit adaptarea la variate cantități de sânge din circulația sistemică fără apariția semnelor de congestie.

Reglarea vaselor pulmonare la hipoxie. Vasele de sânge din circulația pulmonară suferă o marcată vasoconstricție atunci când sunt expuse la hipoxie. Când O_2 alveolar scade sub 60 mm Hg, se poate produce o vasoconstricție marcată, iar la nivele foarte scăzute ale O_2, fluxul local de sânge poate fi complet abolit.

Vasoconstricția are ca efect direcționarea fluxului de sânge dinspre regiunile hipoxice spre cele mai bine aerate. Dacă hipoxia alveolară dispare, fluxul de sânge revine la normal.

Hipoxia generalizată produce vasoconstricție în întreg plămânul. O vasoconstricție prelungită poate să conducă la hipertensiune pulmonară şi creşterea postsarcinii ventriculului drept.

DIFUZIUNE

Difuziunea reprezintă mişcarea gazelor de-a lungul membranei alveolo-capilare. Difuzia gazelor prin membrana alveolo-capilară este direct proporțională cu gradientul de presiune, suprafața de schimb şi coeficientul de difuziune şi invers proporțională cu grosimea membranei.

Mai mulți factori influențează difuziunea gazelor în plămâni. Administrarea unei cantități mari de O_2 creşte gradientul presional dintre cele două părți ale membranei şi creşte difuziunea gazului. Bolile care distrug țesutul pulmonar (suprafața de difuziune) sau cresc grosimea membranei alveolo-capilare scad capacitatea de difuzie a gazelor. Caracteristicile gazului, greutatea lui moleculară şi solubilitatea lui determină coeficientul de difuziune.

De exemplu, CO_2 difuzează de 20 ori mai repede decât O_2, datorită mai marii lui solubilități în membrana respiratorie.

RAPORTUL VENTILAȚIE/PERFUZIE

Schimbul de gaze la nivelul plămânilor depinde de raportul ventilație/perfuzie, care presupune contactul unor cantități egale de aer şi sânge la nivelul zonei de hematoză. Doi factori pot tulbura raportul ventilație/perfuzie: spațiul mort şi şuntul dreapta-stânga.

Spațiul mort

Aerul inspirat nu ajunge în totalitate în alveole. Spațiul mort se defineşte ca fiind cantitatea de aer care este deplasată cu mişcările respiratorii dar care nu participă la schimbul de gaze.

Şuntul dreapta-stânga

Mecanismul de şunt se referă la mişcarea sângelui din partea dreaptă a circulației în partea stângă fără a fi oxigenat. Există două tipuri de şunt: fiziologic şi anatomic. O şuntare fiziologică a sângelui poate să apară în cazul afecțiunilor pulmonare distructive care tulbură ventilația. În cazul *şuntului anatomic*, sângele se mişcă din partea venoasă în cea arterială a circulației fără să treacă prin plămîni. Astfel, sunt şunturile anatomice intracardiace congenitale.

TRANSPORTUL GAZELOR

Plămânii permit aerului să vină în contact cu sângele şi, astfel, se realizează schimbul de gaze dintre mediul extern şi cel intern. Plămânii realizează oxigenarea sângelui şi elimină dioxidul de carbon.

Sângele transportă O_2 şi CO_2 în formă dizolvată în combinație cu hemoglobina. CO_2 este, de asememea, transformat în bicarbonat şi transportat sub această formă. Cantitatea de gaz care se poate dizolva în plasmă depinde de doi factori: solubilitatea gazului în plasmă şi presiunea parțială a gazului în alveole.

TRANSPORTUL O_2

O_2 este transportat în două forme: în combinație chimică cu hemoglobina (Hb) şi în formă dizolvată. Hb leagă O_2 în capilarele pulmonare şi îl eliberează în capilarele tisulare. Cum O_2 circulă înăuntrul şi înafara celulelor, el se dizolvă în plasmă. Numai 1% din O_2 din sânge este transportat sub formă dizolvată.

Hb oxigenată ajunge în capilarele tisulare, unde O_2 este eliberat şi furnizat celulelor. Odată cu ieşirea O_2 din capilare, saturația Hb, care este de 95-97% în

partea arterială a circulației, scade la 75% pe măsură ce sângele venos se întoarce în partea dreaptă a inimii.

Disocierea Hb-O_2

O_2 legat de Hb nu poate participa la metabolismul celular. Eficiența sistemului de disociere Hb-O_2 depinde de abilitatea moleculei de Hb de a lega O_2 în plămâni şi de a-l elibera la țesuturi, în funcție de cerințele metabolice. Afinitatea Hb pentru O_2 este influențată de pH, concentrația CO_2 şi temperatură. Hb leagă O_2 mai puternic în condiții de creştere a pH-ului (alcaloză), scădere a concentrației CO_2 şi de scădere a temperaturii. Invers, în acidoză, creşterea concentrației CO_2 şi febră, O_2 este eliberat mult mai repede.

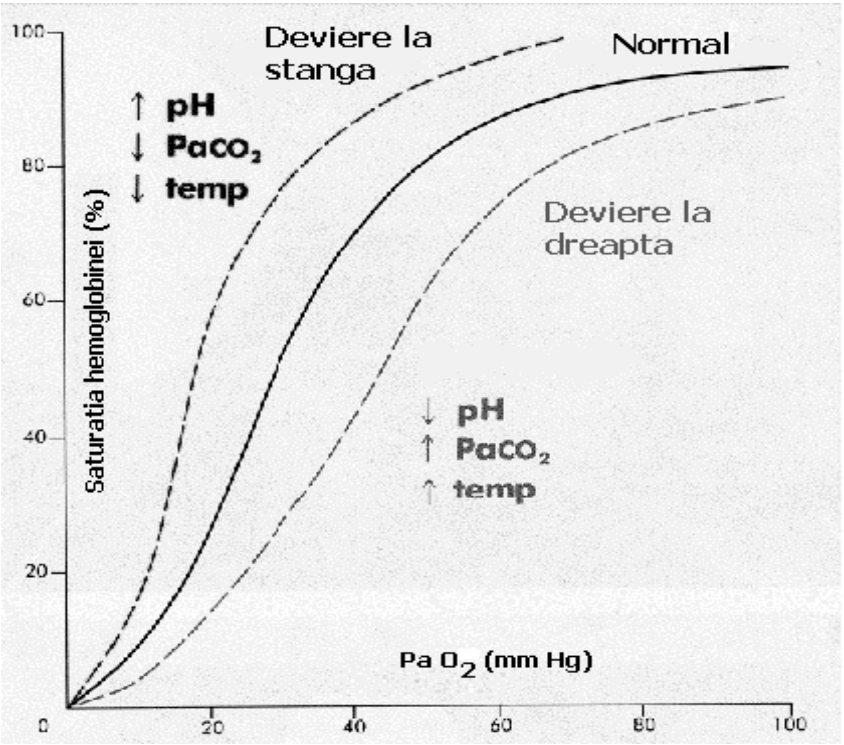


Fig 28. **Curba de disociere a oxihemoglobinei**

Devierea curbei spre stînga reprezintă o creştere a afinității Hb pentru O_2 şi apare în situații asociate cu o scădere a metabolismului tisular, cum ar fi alcaloza, scăderea CO_2 şi scăderea temperaturii corpului.

TRANSPORTUL CO_2

CO_2 este prezent în sânge în trei forme: dizolvat (10%), legat de Hb (30%) şi sub formă de bicarbonat (60%). Echilibrul acido-bazic este inflenţat de cantitatea de CO_2 dizolvat şi de nivelul bicarbonatului din sânge.

CO_2 format în urma proceselor metabolice difuzează în afara celulelor şi, apoi, în spaţiul intercelular şi trece în capilare. CO_2 este de 20 ori mai solubil decât O_2 în plasmă şi exista în formă dizolvată în plasmă.

O mare parte din CO_2 difuzează în globulele roşii, unde fie formează acid carbonic, fie se leagă de Hb. Acidul carbonic disociază dând naştere la H^+ şi HCO_3^-. H^+ se leagă de Hb, care este un sistem tampon puternic, iar bicarbonatul difuzează în plasmă.

CO_2 se combină cu Hb direct formând *carbaminohemoglobina*. La nivelul plămânilor, Hb puternic acidă are o capacitate mai scăzută de a lega CO_2, iar CO_2 este eliberat din Hb şi trece în alveole.

Controlul respiraţiei

Stimulii care controlează respiraţia pot fi clasificaţi în chimici şi comportamentali. Controlul chimic a evoluat pentru a satisface următoarele caracteristici 1. să asigure furnizarea oxigenului necesar metabolismului tisular; 2. să elimine dioxidul de carbon rezultat şi 3. să contribuie la menţinerea echilibrului acido-bazic.

TIPURI DE RITM RESPIRATOR

Următorii termeni sunt utilizaţi pentru a descrie tipurile de respiraţie observate atât la persoanele normale, cât şi la cele cu afecţiuni pulmonare sau ale sistemului nervos central (SNC):

Apnea: oprirea respiraţiei

Eupnea: o respiraţie normală ca frecvenţă, ritm şi profunzime.

Hiperpnea: o creştere a ventilaţiei pe minut fară referire la $PaCO_2$.

Hiperventilaţia: se referă la o creştere a ventilaţiei pe minut disproporţionată cu producerea metabolică de CO_2 ($PaCO_2$ < 37 mm Hg). Se poate întâlni în sarcină, hiperventilaţia psihogenă, indusă de medicamente).

Hipoventilaţia: se referă la o scădere a ventilaţiei pe minut disproporţională cu producere metabolică de CO_2 ($PaCO_2$ >43 mm Hg).

Respiraţia apneustică: o oprire a respiraţiei în inspir, punctată de scurte perioade de expir.

Respiraţia Biot: prima dată descrisă la pacienţii cu meningită Biot (1876) ca o respiraţie neregulată cu pauze; astăzi, se referă la cicluri de respiraţii adânci, apnee, apoi iar respiraţii adânci.

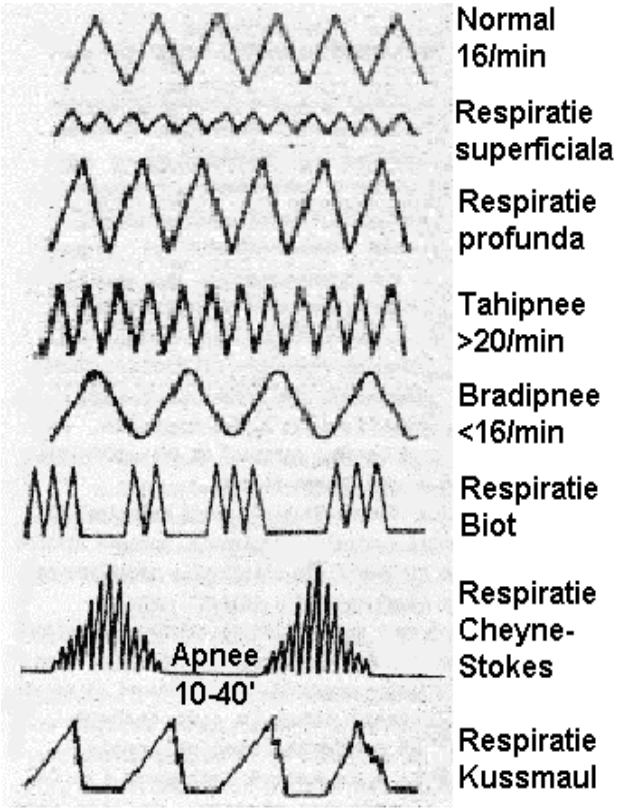


Fig 29. **Tipuri de respirație**

Respirația Cheyne-Stokes: cicluri de creştere graduală a volumului curent, urmate de o scădere a volumului curent şi o perioadă de apnee. Acest tip anormal de respirație poate fi observat la pacienții cu boli ale SNC (cum ar fi un accident vascular cerebral), la pacienții cu insuficiență cardiacă sau la persoanele normale în timpul somnului la altitudini înalte.

Respirația Kussmaul: se referă la o respirație adâncă şi rapidă şi este carcteristică răspunsului ventilator la acidoza metabolică (des întâlnită în diabetul zaharat).

Suspinul: efort inspirator spasmodic, de obicei maxim, scurt şi terminat abrupt. Poate fi ritmic sau neregulat, este observat la pacienții în agonie sau la cei care au suferit o leziune cerebrală severă.

Tahipnea: creşterea frecvenței respiratorii

Receptorii

CHEMORECEPTORII

Receptorii chimici controlează $PaCO_2$, prin modificarea ventilației pe minut. În mod normal, $PaCO_2$ nu variază niciodată mai mult de $\pm$ 2 mm Hg. Chemoreceptorii pot fi clasificați în periferici şi centrali.

Chemoreceptorii centrali

Controlul ventilației la personele normale este rezultatul stimulării chemoreceptorilor centrali la CO_2/H^+. Răspunsul la $PaCO_2$ este generat în trunchiul cerebral ca urmare a acidifierii lichidului cefalo-rahidian (LCR). O creştere a $PaCO_2$ (de exemplu, ca urmare a scăderii ventilației alveolare) conduce la o creştere a CO_2 în LCR şi la creşterea acidității acestuia (H^+ se formează ca urmare a H_2CO_3 rezultat prin combinarea CO_2 cu apa).

Chemoreceptorii CO_2 periferici

Receptorii periferici care răspund la creşterea acidității sângelui sau a $PaCO_2$ sunt localizați la bifurcarea arterelor carotide (corpusculii carotidieni) sau în arcul aortic. Celulele corpusculilor carotidienei (celulele glomice) răspund atât la modificarea rapidă a CO_2, cât şi la o creştere permanentă a CO_2.

Chemoreceptorii O_2 periferici. Răspunsul ventilator la hipoxie (hipoxemie)

Sistemul ventilator este, de asemenea, controlat printr-o scădere a PaO_2 care este detectată de chemoreceptorii periferici, menționați mai sus. Inițial, scădere PaO_2 nu este cel mai important stimul pentru respirație în condiții normale. Cel mai important stimul care controlează respirația este CO_2. Este important de subliniat că o scădere moderată a PaO_2 nu va stimula chemoreceptorii periferici. Când PaO_2 scade sub 60 mm Hg, apare o creştere a ventilației alveolare care se amplifică pe măsură ce hipoxia progresează.

RECEPTORII MECANICI ŞI ROLUL LOR ÎN CONTROLUL RESPIRAȚIEI

Receptorii mecanici sunt localizați de-a lungul sistemului respirator şi contribuie, de asemenea, la controlul integrat al ventilației.

Trei clase de receptori trebuie luate în considerație:

1. Receptorii pulmonari de întindere
2. Receptorii de iritație
3. Fibrele C (fibre nemielinizate scurte)

Receptorii pulmonari de întindere

Sunt prezenți la nivelul muşchilor netezi bronşici şi sunt sensibili la gradientele de presiune transmurale.

Receptorii de iritație

Aceşti receptori, prezenți printre celulele epiteliale ale căilor aeriene, sunt stimulați de particule mici, substanțe chimice, fumul de țigară, aerul rece.

Receptorii capilari juxtapulmonari (receptorii "J", fibrele C)

Receptorii "J" sunt localizați în apropierea capilarelor în interstițiul pulmonar. Aceşti receptori sunt activați de leziuni ale parenchimului pulmonar, prezența edemului ori eliberarea unor mediatori chimici.

RECEPTORII CĂILOR AERIENE SUPERIOARE

Pe lângă receptorii menționați mai sus, mai există şi receptori localizați la nivelul tractului respirator superior: nas, faringe, laringe. Aceştia generează arcuri reflexe care conduc la tuse sau strănut, bronhoconstricție sau tahipnee.

RECEPTORII PROPRIOCEPTIVI

Creşterea muncii diafragmului şi muşchilor intercostali este sesizata de receptorii proprioceptivi si impulsul este trimis la centrul respirator.

FIZIOPATOLOGIA TULBURĂRILOR VENTILAȚIEI ŞI SCHIMBURILOR DE GAZE

Funcția majoră a plămânilor este aceea de a oxigena şi elimina dioxidul de carbon din sânge cu scopul de a susține nevoile metabolice ale celulelor. Funcția de hematoză (schimbul de gaze) depinde de un sistem la care participă căile respiratorii, expansiunea plămânilor, o suprafață adecvată pentru difuziunea gazelor şi un flux de sânge corespunzător pentru a transporta gazele.

HIPOXIA ŞI HIPOXEMIA

Termenul de *hipoxemie* se referă la valori ale presiunii parțiale ale O_2 în sângele arterial (PaO_2) anormal de scăzute şi este frecvent asociată cu *hipoxie* sau oxigenare inadecată a țesuturilor. În general, valorile PaO_2 constant sub 60 mm Hg sunt asociate cu hipoxie tisulară şi acidoză (datorită metabolismului anaerob).

A. TIPURI DE HIPOXIE

În funcție de etapa afectată hipoxiile sunt de patru tipuri: hipoxică, anemică, circulatorie şi histotoxică.

Hipoxia hipoxică

Acest tip de hipoxie se produce atunci când presiunea parțială a oxigenului în sângele arterial (PaO_2) este scăzută, astfel încât hemoglobina părăseşte plămânii fără a fi complet saturată. Hipoxia hipoxică poate fi produsă

prin mai multe mecanisme: scăderea presiunii oxigenului în aerul atmosferic (cum se întâmplă la altitudini înalte); hipoventilație; tulburarea difuziei la nivelul membranei alveolo-pulmonare; şuntul dreapta-stânga; tulburarea raportului ventilație/perfuzie.

Hipoxia anemică

În hipoxia anemică, concentrația hemoglobinei funcționale este redusă. Dintre factorii care pot reduce Hb pot fi menționați: deficitele în fier, vitamină B12 sau acid folic. Anemia se poate produce în afecțiuni renale cronice prin tulburarea producerii eritropoietinei. O cauză frecventă de anemie este pierderea de sânge acută sau cronică. Unele tulburări ereditare ale globului roşu (ex. sferocitoza) vor scurta durata de viață a eritrocitului şi pot conduce la anemie.

Monoxidul de carbon (CO) se combină cu Hb, împiedicând legarea O_2, astfel că, intoxicația cu CO determină hipoxie anemică.

Hipoxia de stază (circulatorie)

Stagnarea sau încetinirea circulației sangvine reduc cantitatea de oxiHb destinată țesuturilor pe unitate de timp. Un flux de sânge inadecvat poate fi produs printr-o tulburare locală la nivelul unui organ (obstrucție arterială) sau poate fi o reducere a fluxului de sânge în toate țesuturile, prin reducerea debitului cardiac (ex. stări de şoc, colaps).

Hipoxia histotoxică

Hipoxia histotoxică se produce atunci când țesuturile nu pot utiliza O_2, chiar dacă acesta ajunge la țesuturi în cantități adecvate. Aceasta se poate datora deficitului sau inhibiției enzimelor respiratorii. Exemple de hipoxie histotoxică includ intoxicația cu cianuri (care blochează citocromul P450), deficitul de vitamine B (care sunt implicate în respirația celulară), hipotermia (inhibiția enzimelor respiratorii).

B. FENOMENE DE ADAPTARE LA HIPOXII

Sunt mai multe mecanisme care participă la adaptarea organismului la condițiile de hipoxie.

Reacții respiratorii. Apare hiperpneea, prin stimularea chemoreceptorilor periferici de către hipoxie. În aceste cazuri nu se produce hipercapnie.

Reacții cardiovasculare: Se produc: tahicardie cu creşterea debitului cardiac, hipertensiune arterială cu creşterea vitezei de circulație a sângelui, modificări al rezistenței vasculare (cerebrale, miocardice, pulmonare) cu redistribuția sângelui.

Reacții sangvine: Poliglobulia este discretă în hipoxia acută şi netă în cea cronică. Concomitent are loc devierea la dreapta a curbei de disociere a Hb, asociată cu creşterea îndicelui de utilizarea a O_2 la nivelul țesuturilor.

Numai după depăşirea acestor mecanisme de compensare se instalează fenomenele manifeste ale insuficienței de O_2. În hipoxie, datorită scăderii PO_2 la nivel tisular, are loc reducerea sintezei de ATP, acumularea de produşi ai metabolismului anaerob (acid lactic) cu scăderea pH-ului, edem şi tulburări ale funcției celulare. Rezistența la hipoxie variază de la un țesut la altul.

C. MECANISMELE HIPOXEMIEI

Hipoxemia se poate produce prin urmatoarele mecanisme :

1. Scăderea presiunii parțiale a O_2 în aerul inspirat

Se produce la altitudini înalte sau prin inhalarea unor gaze toxice.

2. Alterarea raportului ventilație – perfuzie (V/Q)

Este mecanismul cel mai frecvent şi se produce în majoritatea proceselor patologice de la nivelul plămînilor. De obicei, hipoxemia produsă prin acest mecanism este mult mai severă decât hipercapnia. În mod normal, raportul ventilație/perfuzie este de 0,8-1. O scădere a ventilației va conduce la un *şunt fiziologic*, sângele trecând prin zona pulmonară hipoventilată fără a fi oxigenat; o scădere a perfuziei (trombi pulmonari) va face ca în teritoriile pulmonare afectate, ventilația să fie irosită, crescând *spațiul mort fiziologic* (fig 30). Bolile cele mai frecvente care modifică acest raport sunt cele ce scad ventilația, cum ar fi bronşita cronică şi emfizemul, astmul bronşic şi edemul pulmonar.

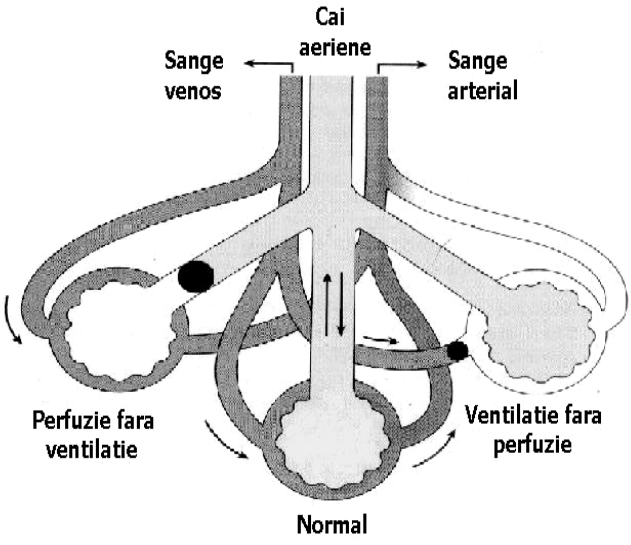


Fig 30. **Tulburarea raportului ventilație/perfuzie**

3. Hipoventilatia alveolară

Hipoventilația se produce când volumul de aer care întră şi iese din plămâni este redus semnificativ. Hipoventilația se produce frecvent prin afecțiuni extrapulmonare, cum ar fi depresia centrului respirator (sedative, droguri), boli neuromusculare (ex. sindromul Guillain-Barré), boli musculare (distrofii musculare) sau boli ale cutiei toracice (ex. scolioză severă, traumatisme).

Hipoventilația produce hipoxemie asociată întotdeauna cu hipercapnie.

4. Alterarea capacitatii de difuziune a plămânilor pentru O_2

Se produce hipoxemie doar în condițiile unei afectări severe a membranei alveolo-capilare. Prin acest mecanism se produce hipoxemie la efort sau hipoxemie de altitudine (concentratie scazuta de O_2).

În mod normal, gazele alveolare sunt separate de sângele capilar printr-o membrană care este formată din trei straturi: epiteliul alveolar, un spațiu interstițial foarte subțire şi endoteliu capilar. Sunt diferite tipuri de tulburări care scad capacitatea de difuziune a plămânilor:

- scăderea suprafeței de schimb
- creşterea grosimii membranei respiratorii
- tulburarea raportului ventilație/perfuzie

a. Scăderea suprafeței de schimb

Bolile care conduc la scăderea suprafeței de schimb includ rezecția unei părți sau a unui plămân, tuberculoza, cancerul, emfizemul.

b. Creşterea grosimii membranei respiratorii

Cea mai frecventă cauză de îngroşare a membranei alveolo-capilare este edemul pulmonar produs de insuficiența inimii stângi sau de pneumonie. Totuşi, silicoza, tuberculoza şi alte condiții patologice fibrotice conduc la depunerea progresivă de țesut fibros în spațiile interstițiale, astfel crescînd grosimea membranei respiratorii (bloc alveolo-capilar)

c. Tulburarea raportului ventilație/perfuzie

Cea mai frecventă cauză a scăderii capacității de difuzie este tulburarea raportului ventilație/perfuzie.

5. Şuntul dreapta-stânga

În unele afecțiuni, pneumonie, atelectazie, infarct pulmonar, pneumotorax, teritorii pulmonare întinse nu mai sunt ventilate, dar îşi păstrează un timp perfuzia. În procese patologice care distrug o parte însemnată din parenchim, tuberculoză, silicoză, emfizem, se deschid o serie de anastomoze vasculare prin care circulă sângele din teritoriile pulmonare afectate.

D. MANIFESTĂRILE HIPOXEMIEI ŞI ALE HIPOXIEI

Hipoxemia se manifestă prin hipoxia tisulară şi mecanismele compensatorii pe care organismul le utilizează pentru a se adapta la nivelul scăzut de oxigen.

Tabel XXXVII. **Semnele şi simptomele hipoxiei**

Semne şi simptome ale hipoxiei	
PAO2 < 50 mm Hg	Euforie
Tahicardie	Comportament neobişnuit
Creşterea presiunii arteriale	Tulburări senzoriale
Tegumente reci şi umede	Oboseală mentală
Confuzie	Stupor şi comă (tardiv)
Delir	Hipotensiune (tardiv)
Tulburări de raționament	Bradicardie (tardiv)

Semnele şi simptomele hipoxiei (tabe XXXVII) pot fi grupate în două categorii: cele care rezultă din afectarea centrilor vitali şi cele care rezultă din activarea mecanismelor compensatorii.

Hipoxemia uşoară produce puține manifestări. Ar putea apărea o uşoară afectare a performanței intelectuale şi acuității vizuale, şi uneori hiperventilație. Aceasta, deoarece, saturația hemoglobinei este de aproape 90% atunci când PO_2 este de numai 60 mm Hg. O hipoxemie mai pronunțată ar putea produce modificări de personalitate, agitație, comportament agresiv, incoordonare musculară, euforie, tulburări de raționament, delir, stupor şi comă. Tahicardia, pielea rece (vasoconstricție periferică), creşterea uşoară a presiunii arteriale rezultă prin activarea sistemului nervos simpatic. Organismul se adaptează la hipoxie prin creşterea ventilației, vasoconstricție pulmonară şi creşterea producției de globule roşii. Hiperventilația este produsă prin stimularea hipoxică a chemoreceptorilor. Creşterea producției de globule roşii apare prin eliberarea eritropoietinei de la nivel renal ca urmare a hipoxiei. Vasoconstricția apare ca un răspuns local la hipoxia alveolar, imbunătățind raportul ventilație/perfuzie. Alte mecanisme adaptative includ devierea spre dreapta a curbei de disociere a hemoglobinei, ceea ce înseamnă creşterea eliberării oxigenului la țesuturi.

HIPERCAPNIA

Hipercapnia se defineşte printr-o creştere a CO_2 în sânge. Diagnosticul de hipercapnie se bazează pe manifestările clinice, pH-ul arterial şi analiza gazelor sangvine. Capacitatea de difuzie a CO_2 este de 20 ori mai mare decât cea a O_2;

ca urmare hipercapnia este observată numai în situații de hipoventilație suficiente pentru a produce hipoxia.

Hipercapnia poate apare într-un număr de boli care se asociază cu hipoventilație sau cu tulburarea raportului ventilație/perfuzie. Hipoventilația este o cauză de hipercapnie în insuficiența respiratorie produsă prin depresia centrului respirator, boli neuromusculare (sindromul Guillain-Barré) sau deformări ale cutiei toracice. Hipercapnia datorată inegalității dintre ventilație şi perfuzie se observă mai frecvent la pacienții cu BPOC.

A. MECANISMELE HIPERCAPNIEI

Hipoventilația alveolara este mecanismul principal de producere a hipercapniei. În mod normal, când producția de CO_2 creşte, ventilația alveolară creşte proporțional şi, prin urmare, $PaCO_2$ se menține în limite fiziologice. De aceea, orice creştere a $PaCO_2$ poate fi interpretată ca semn de insuficiența respiratorie (IR), ventilația alveolară devenind insuficientă pentru a compensa producția de CO_2.

Tulburarea controlului neural

Centrul respirator care controlează activitatea muşchilor rerspiratori este un determinant crucial al ventilațieie şi eliminării CO_2. Centrul respirator este compus din grupuri dispersate de neuroni localizate în bulb şi punte. Activitatea centrului respirator este reglată de chemoreceptori care monitorizează schimbările în compoziția chimică a sângelui. Cei mai importanți chemoreceptori sunt cei centrali, care răspund la modificările concentrației ionului de hidrogen (H^+) în lichidul cefalorahidian (LCR). Deşi bariera hematoencefalică este impermeabilă pentru H^+, CO_2 o poate trece cu uşurință. Mai departe, CO_2 reacționează cu apa pentru a forma acidul carbonic, H_2CO_3, care disociază în H^+ şi HCO_3^-. Când conținutul de CO_2 creşte în sânge, CO_2 traversează bariera hematoencefalică, eliberând ionii de hidrogen care stimulează centrul respirator. Stimularea centrului respirator este mai importantă în primele 1-2 zile, dar apoi scade treptat. Acest fenomen este datorat compensării renale, care reglează pH-ul sângelui prin creşterea nivelelor de bicarbonat în sânge.

La personele cu probleme respiratorii, care determină hipoxie cronică şi hipercapnie, chemoreceptorii periferici devin principalii reglatori ai ventilației. Aceşti receptori, care sunt localizați la bifurcarea arerelor carotide şi în arcul aortic, răspund la modificările PO_2. Administrarea de oxigen în exces la aceste persoane poate suprima stimularea chemoreceptorilor periferici, producând o scădere a ventilației alveolare şi crescând şi mai mult CO_2.

Oboseala muşchilor respiratori

Oboseala muşchilor respiratori contribuie la retenția CO_2 la pacienții cu diferite afecțiuni respiratorii primare şi la cei cu boli neuromusculare. La aceste persoane, oboseala muşchilor respiratori se dezvoltă când cererea de energie depăşeşte oferta de energie. Un număr de factori cresc necesarul de energie sau scad oferta de energie. Cererea de energie a muşchilor respiratori este crescută de un nivel crescut al ventilației sau de factori care cresc lucrul mecanic pentru realizarea ventilației, cum ar fi creşterea rezistenței căilor aeriene. Furnizarea energiei depinde de fluxul de sânge şi de conținutul în oxigen al sângelui. O scădere a debitului cardiac, anemia şi scăderea saturației în oxigen contribuie la scăderea producerii de energie şi, astfel, cresc oboseala musculară. În malnutriție, rezervele de energie ale muşchilor sunt scăzute şi pot fi prezente modificări structurale ale muşchilor. Tulburările electrolitice, în special hipopotasiemia şi hipofosfatemia, contribuie, de asememenea, la oboseala musculară.

Creşterea producției de CO_2

Retenția de CO_2 poate fi exgerată de modificările ratei metabolismului bazal sau de aportul de alimente care generează CO_2. Modificările ratei metabolice pot apare în creşterea activității fizice, febră sau boli care influențează producerea de CO_2. Coeficientul respirator (respiratory quotient, RQ), care este raportul dintre CO2 produs şi O_2 consumat, variază cu tipul de aliment metabolizat. O caracteristică a metabolismului carbohidraților este RQ=1. Deoarece, grăsimile conțin mai puțin O_2 decât carbohidrații, oxidarea lor produce mai puțin CO_2, RQ=0,7. Metabolismul proteinelor (RQ=0,81) conduce la producerea unei cantități de CO_2 mai mari decât grăsimile, dar mai mici decât carbohidrații. Astfel, persoanele care primesc o cantitate mare de carbohidrați în perfuzii, au şi o producție mai mare de CO_2. Persoanele cu o funcție respiratorie adecvată pot să crească ventilația alveolară proporțional cu producerea de CO_2. În cazul persoanelor cu hipercapnie cronică, ventilația nu poate fi crescută adecvat deoarece chemoreceptorii centrali nu sunt stimulați de CO_2.

B. MANIFESTĂRILE HIPERCAPNIEI

Hipercapnia afectează un număr de funcții ale organismului, incluzînd funcția renală, nervoasă, cardiovasculară şi echilibrul acido-bazic (tabel XXXVIII).

Creşterea nivelelor de CO_2 produce o scădere a pH-ului şi acidoză respiratorie. Organismul compensează în mod normal creşterea CO_2 printr-o creştere a retenției de bicarbonat.

Atât timp cât pH-ul se menține în domeniul normalității, principalele complicații ale hipercapniei sunt cele produse de hipoxia asociată. Dioxidul de carbon determină vasodilatație şi exercită un efect sedativ la nivelul SNC. Vasodilatația vaselor cerebrale determină edem cerebral, acompaniat de cefalee.

Tabel XXXVIII. **Semnele şi simptomele hipercapniei**

Semne şi simptome ale hipercapniei
Creşterea PCO_2
Cefalee
Hiperemie conjunctivală
Tegumente roşii
Creşterea sedării
Somnolență
Dezorientare
Comă
Tahicardie

Hipercapnia are la nivelul SNC un efect similar cu anestezicele – de unde termenul de narcoza produsă de CO_2. Apare o somnolență progresivă, dezorientare şi, în lipsa unui tratament adecvat, coma.

FIZIOPATOLOGIA INSUFICIENȚEI RESPIRATORII

NOȚIUNI INTRODUCTIVE

Definiție: Insuficiența respiratorie (IR) este un sindrom ce constă în incapacitatea sistemului respirator de a asigura schimburile gazoase adecvate intre aerul alveolar şi capilarele pulmonare, în repaus şi la efort.

Generalități :

Termenul de **IR** include o componenta clinică şi o componentă umorală :

- *componenta clinica*: semne clinice ce reflectă suferința tisulară secundară hipoxemiei şi hipercapniei.
- *componenta umorală*, caracterizată prin:
  - scăderea presiunii arteriale parțiale a oxigenului (PaO2) sub 60 mmHg, cu sau fără
  - creşterea presiunii arteriale a dioxidului de carbon (PaCO2) peste 50 mmHg

Întrucât elementele componentei clinice pot lipsi, pot fi nespecifice, pot apare tardiv şi se corelează slab cu componenta umorală, diagnosticul pozitiv şi mai ales diagnosticul precoce al I.R. se bazează pe datele de laborator.

Hipoxemia si hipercapnia

Aceste două manifestari se produc prin dereglarea urmatoarelor procese fiziologice: ventilatia alveolara, perfuzia capilara, difuziunea alveolo-capilara si

controlul neuro-umoral al respiratiei. Desi hipoxemia si hipercapnia sunt definite ca fiind componentele de baza ale sindromului de I.R., totusi hipoxemia reprezinta elementul esențial al I.R., hipercapnia putand fi prezenta sau nu.

În mod normal :

PaO_2 = 95-96 mmHg (variaza cu varsta)

$PaCO_2$ = 35-45 mmHg (nu depinde de varsta)

CLASIFICAREA I.R.

Poate fi făcută după diferite criterii:

A. DUPĂ TIMPUL NECESAR INSTALĂRII HIPOXEMIEI ŞI HIPERCAPNIEI :

1. **IR acută:**

- debut recent (ore sau zile) – complică boli cu debut recent, dar şi boli cronice
- instalare rapidă, ceea ce-i conferă gravitate mare. Compensarea e practic nulă şi e posibilă instalarea unui dezechilibru acido-bazic
- prognosticul este rezervat (poate trece într-o formă compensată sau poate duce la deces)

2. **IR cronică:**

- se dezvolta în luni sau ani
- mecanismele compensatorii amelioreaza transportul O_2 si contribuie la tamponarea acidemiei
- prognosticul este destul de bun însă acutizarea I.R.cronice are o semnificatie prognostica proastă.

B. DUPĂ SEMNELE UMORALE CE DEFINESC SINDROMUL (HIPOXEMIA, HIPERCAPNIA SI ACIDOZA RESPIRATORIE)

1. **IR hipoxică (Tipul I)**: Afirmam diagnosticul de I.R. atunci cand PaO_2 < 60 mmHg, deci cand hipoxemia este moderata sau severa, $PaCO_2$ fiind normala sau chiar scazuta.

- mecanismele de producere a I.R.tip I sunt: tulburarile raportului ventilatie-perfuzie (V/Q) şi mai puțin şuntarea intrapulmonară dreapta-stanga.
- principalele boli asociate cu I.R.tip I sunt: pneumonia (bacteriana si virala intinse , cea de aspiratie), edemul pulmonar, embolii cu grasimi, emfizem panacinar sever, boli pulmonare interstitiale (alveolita fibrozanta, pneumoconioze, sarcoidoza)
- sindromul de detresa respiratorie la adult este o varianta severa a I.R.tip I.

2. **IR hipercapnică (Tipul II)**: I.R.cu hipercapnie caracterizata prin hipoxemie şi hipercapnie.

- $PaCO_2$ normala este de 40-45 mmHg
- mecanismul principal de producere a hipercapniei este : hipoventilatia alveolara; la aceasta se pot adauga tulburări V/Q.
- bolnavii cu I.R.tip II se împart în 2 categorii, în funcție de mecanismul de producere :
  - cu plămîni normali, dar cu hipoventilatie: deprimarea centrului respirator (boli SNC, droguri si medicamente); boli medulare si neuromusculare (poliomielita, miastenia gravis, sdr.Guillain-Barre); traumatisme ale toracelui.
  - cu pneumopatii diverse, având tulburări ale ventilației şi ale raportului V/Q : bronşita cronică obstructivă, emfizem pulmonar, fibroză chistică, BPOC, bronşita acuta severa, bronşiolită acută, astm bronşic.

C. DUPĂ PREZENȚA SAU ABSENȚA ACIDOZEI RESPIRATORII

Dacă se iau in considerare valorile pH-ului sangvin, I.R.se împarte în 2 categorii :

1. **IR compensată**: caracterizată prin :
   - pH sangvin normal sau la limita inferioara a normalului (pH = 7,40)
2. **IR decompensată**: caracterizată prin acidoza respiratorie :
   - pH sangvin sugerând acidemie (pH < 7,35)

Manifestări clinice ale IR

CIANOZA

Cianoza se defineşte ca o colorație albăstruie a tegumentelor şi mucoaselor produsă printr-o excesivă concentrație a hemoglobinei reduse sau deoxigenate în vasele mici. Este de obicei mai bine observată la nivelul buzelor, aripilor nazale, urechilor şi obrajilor. Cianoza este mai greu de obsevat la persoane cu pielea închisă la culoare şi în zonele în care tegumentele sunt mai groase. Cianoza este produsa prin cresterea concentrației hemoglobinei reduse > 5g/dl.

MECANISMELE CIANOZEI

Deşi, cianoza poate fi observată la o persoană cu insuficiență respiratorie, este, de obicei, un semn tardiv. O concentrație de circa 5 g/dl de hemoglobină deoxigenată este necesară în sânge pentru apariția cianozei. Normal cantitatea de hemoglobină redusă este sub 2,5 g/dl sânge. Cantitatea absolută de hemoglobină redusă, mai mult decât cantitatea relativă, este importantă pentru

producea cianozei. Astfel, persoanele cu anemie şi nivele scăzute ale hemoglobinei nu manifestă cianoză, chiar dacă sunt hipoxice; deoarece, în condițiile în care cantitatea totală de hemoglobină este scăzută este puțin probabil să se atingă nivelul de 5 g/dl hemoglobină redusă. Pe de altă parte, persoanele care prezintă policitemie pot manifesta cianoză şi fără a fi hipoxice.

Cianoza se produce în următoarele circumstante:

1. **Cantitatea de Hb normală, dar desaturarea arterială sau venoasă este foarte crescută.**
    a. Creşterea desaturării arteriale: de la plămâni sangele vine desaturat (sărac) în O_2. Este tipul de hipoxie hipoxemica (cu cianoza de origine centrala), care apare datorita tulburarii de oxigenare la nivelul pulmonului.
    b. Creşterea desaturării venoase: prin stază sangvină cu cedare exagerată a O_2 tesuturilor. Este tipul de hipoxie de transport stagnanta (cu cianoza de origine periferica), ce apare prin insuficienta cardiacă.
2. **Cantitatea de Hb este modificată în sensul creşterii sau scăderii**
    a. Scăderea Hb: cianoza poate apare în anemii moderate, când se instalează hipoxia hipoxemică.datorita unei cauze pulmonare asociate.
    b. Creşterea Hb: este întâlnita în policitemii. Orice încetinire a sângelui care la normal este fără semnificație, la un policitemic va produce cianoza deoarece cantitatea de Hb redusă este dublă.

CLASIFICAREA CIANOZEI

Cianoza poate fi clasificată în două tipuri: centrală şi periferică. *Cianoza centrală* (cianoza caldă) este evidentă la nivelul limbii şi buzelor. Cianoza centrală se produce la copiii cu malformații cardiace cu şunt dreapta-stânga şi în unele boli pulmonare. Deoarece cauza cianozei centrale se găseşte la nivelul organelor centrale (inimă, plămâni), efectul ei se va regăsi la nivelul tuturor țesuturilor, astfel încât cianoza este vizibilă la nivelul tegumentelor şi mucoaselor generalizat, nu numai la nivelul extremităților. Semnele includ culoarea cianotică a limbii, palatului, mucoaselor interne ale buzelor. Pe când cianoza periferică se asociază cu vasoconstricție, cianoza centrală se caracterizează prin vasodilatație periferică. Aceasta se explică prin încercarea țesuturilor de a compensa hiposaturația în oxigen a sângelui printr-o creştere a fluxului de sânge. Alt mecanism compensator este reprezentat de

poliglobulie. Degetele hipocratice sunt un semn de hipoxemie cronică şi ele sunt dovada unei lungi evoluții a bolii.

O creştere a methemoglobinei (produsă prin reacția ionului nitrit cu hemoglobina) conduce, de asemenea, la cianoză.

Cianoza periferică (cianoza de stază, cianoza rece) se produce la extremități şi la nivelul vârfului nasului şi urechilor. Este produsă de o încetinire în viteza de curgere a sângelui, cu creşterea extracției oxigenului din sânge. Poate fi rezultatul vasoconstricției şi scăderii fluxului de sânge în condiții de temperatură scăzută, şoc, insuficiență cardiacă şi boli vasculare periferice. Deoarece această formă de cianoză este acompaniată cu vasoconstricție şi cu reducerea fluxului de sânge, țesuturile sunt reci. Cianoza periferică se manifestă în special în zonele unde patul capilar este situat aproape de suprafață (nas, obraji, buze, extremitpățile degetelor).

DISPNEEA

Dispneea este conştientizarea unei efort respirator, datorită nevoii crescute de O_2.

Respirația dispneică se traduce subiectiv prin senzația de sufocare, de lipsă de aer sau de apăsare, iar obiectiv prin tahipnee, cu mişcări respiratorii superficiale sau mai profunde.

Mecanismele dispneei

Dispneea se produce printr-un dezechilibru dintre activitatea centrului respirator şi impulsurile aferente de la receptorii situați la nivelul căilor aeriene, plămânilor şi structurilor cutiei toracice. Disocierea dintre comanda motorie şi răspunsul mecanic al sistemului respirator produce o senzație de discomfort.

Cel puțin trei factori sunt frecvent implicați în dezvoltarea dispneei:

1. modificarea gazelor respiratorii, în special hipercapnia şi, în mai mică măsură, hipoxia
2. creşterea muncii muşchilor respiratori necesară realizării ventilației
3. statusul mental

TIPURI DE DISPNEE

Fiziologică. Este cel mai frecvent tip de dispnee, fiind asociată cu efortul fizic. Ventilația este stimulată şi menținută la un ritm crescut prin stimuli metabolici şi de altă natură. Dispneea în aceste condiții este rezultatul conştientizării creşterii muncii muşchilor respiratori pentru realizarea ventilației.

Pulmonară. Cele mai importante cauze pulmonare care conduc la dispnee sunt disfuncțiile ventilatorii *restrictive*, care determină scăderea

complianței pulmonare, şi cele *obstructive*, care cresc rezistența la fluxul de aer. Pacienții cu afecțiuni restrictive (fibroză pulmonară, deformări ale cutiei toracice etc) prezintă dispnee atunci când ventilația trebuie să crească mult datorită reducerii capacității vitale. În afecțiunile obstructive (emfizem sau astm bronşic), creşterea efortului ventilator induce dispneea chiar şi în condiții de repaus, respirația este laborioasă şi întârziată, mai ales, în expir.

Cardiacă. În stadiile precoce ale insuficienței cardiace stângă, debitul cardiac nu poate satisface necesitățile metabolice în condiții de efort fizic (în formele grave poate apare respirația Cheyne-Stokes). Datorită acidozei cerebrale şi tisulare, centrul respirator este stimulat şi apare hiperventilația.

Circulatorie. Setea de aer (dispnee acută care apare în stadiu terminal al unei hemoragii masive) este un semn grav care impune transfuzia imediată. Dispneea se produce şi în cursul anemiilor cronice, când se asociază efortul fizic.

Alte tipuri de dispnee sunt: **metabolică** (acidoza diabetică induce un tip specific de dispnee – Küssmaul - caracterizat prin respirații adânci şi rare); **neurogenă** în leziuni cerebrale: tumori, encefalite frecvent asociate cu o hiperventilație intensă, zgomotoasă şi stertoroasă; **psihogenă** în sindroamele isterice şi în tetanie prin hiperventilație.

BOLILE SISTEMULUI RESPIRATOR

Funcție de localizarea predominentă a proceselor patologice se disting: 1. boli care afectează circulația aerului în căile respiratorii (AB, BPOC); 2. boli care afectează structura şi funcția parenchimului pulmonar (emfizem, boli infiltrative, interstițiale); 3. boli care interesează vasele şi circulația pulmonară (edem pulmonar); 4. boli pleuro-mediastinale.

ASTMUL BRONŞIC (AB)

Astmul bronşic este o boală inflamatorie cronică a căilor aeriene care se caracterizează printr-o bronhoconstricție bruscă, intermintentă, generalizată şi reversibilă datorită hiperreactivitătii peretelui bronşic la stimuli variați (reactivitate specifică – factori alergici şi nespecifică – factori nonalergici). În timp, ca urmare a acestora, intervine un proces de remodelare a căilor aeriene.

Etiologia AB

Etiologia AB este complexă şi multifactorială. Ea implică interacțiunea dintre factorii genetici şi factorii de mediu. Cele mai multe date privind AB se concentrează asupra astmului atopic şi a tulburării echilibrului dintre fenotipurile Th1 (imunitatea celulară) şi Th2 (imunitatea umorală).

Factorii genetici

Deşi modelul mendelian clasic nu se aplică în cazul AB, nu este nici o îndoială că predispoziția genetică joacă un rol în această afecțiune.

Pe baza studiilor pe gemeni, ereditarea a fost estimată ca avînd o pondere între 35 şi 75% în patogenia AB. Studii largi populaționale au dovedit că atopia este este cel mai puternic factor predispozant identificat în AB. Prin atopie se întelege capacitatea organismului de a răspunde prin sinteză crescută de IgE față de structuri antigenice din mediu.

Factorii de mediu

ROLUL ALERGENILOR ÎN PATOGENEZA ASTMULUI

Alergenii precum praful de casă au fost dovediți ca fiind factori importanți în prevalența astmului. Prezența alergenilor este asociată cu sensibilizarea alergică şi dezvoltarea astmului.

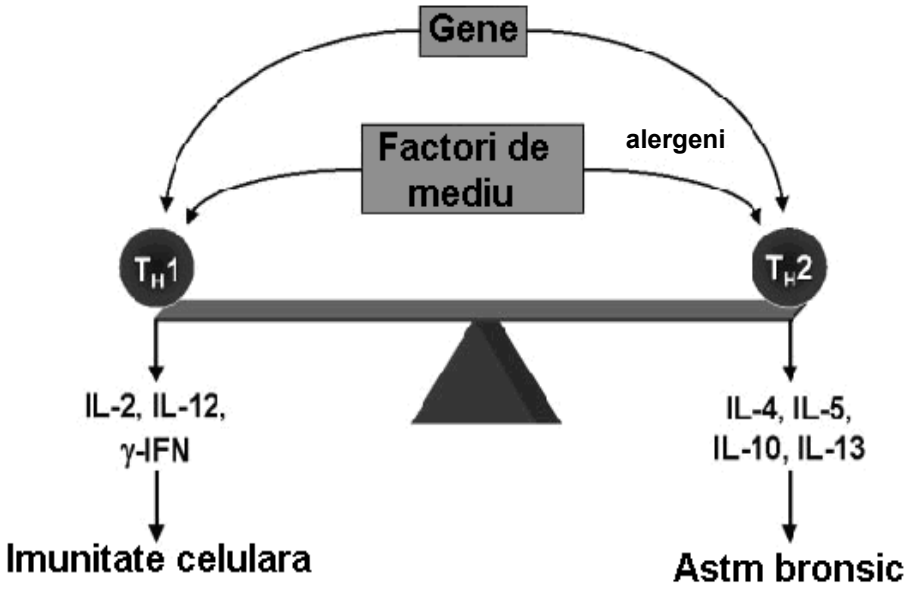


Fig. 31. **Interacțiunea dintre factorii genetici şi cei de mediu în AB**

INFECȚIILE RESPIRATORII

Infecțiile respiratorii sunt cea mai frecventă cauză a exacerbărilor astmatice. A fost demonstrat că infecțiile virale, cum ar fi cele cu rinovirus, virusul

sinciţial respirator sunt cele care provoacă astmul şi nu infecţiile bacteriene. De asemenea, s-a observat că infecţiile virale cresc hiperreactivitatea căilor aeriene; astfel, virusurile respiratorii afectează reactivitatea căilor aeriene prin creşterea inflamaţiei bronşice .

Diferite experimente au arătat că virusurile induc astm deoarece:

- cresc reactivitatea bronşică
- promovează dezvoltarea răspunsului astmatic tardiv la antigenele inhalate
- cresc recrutarea de eozinofile în căile aeriene
- promovează inflamaţia mucoasei căilor aeriene (cresc limfocitele şi eozinofilele) în timpul infecţiilor acute.

DEZVOLTAREA INTRAUTERINĂ

În timpul sarcinii, interfaţa materno-fetală este un loc imunologic activ, care produce multe citokine. Există o preponderenţă a citokinelor de tip Th2. De asemenea, la naştere sistemul imun al fătului este puternic deviat spre profilul de tip Th2. La mamele cu atopie, acest efect poate fi exgerat. Persistenţa dezechilibrului Th1/Th2 poate predispune la atopie şi AB.

Elementele obstrucţiei bronşice

Îngustarea căilor bronşice se poate produce prin:

- bronhoconstricţie
- vasodilataţia vaselor bronşice
- edemul ţesuturilor submucoase
- hipersecreţie de mucus
- descuamarea celulelor epiteliale

Mecanismele obstrucţiei bronşice

În AB, obstrucţia căilor aeriene este consecinţa a două mecanisme:

- inflamaţia
- hiperreactivitatea bronşică.

INFLAMAŢIA ALERGICĂ ŞI ALERGIA

Multiple observaţii au incriminat IgE ca fiind implicate în reacţia alergică. Aceste molecule au o puternică afinitate pentru mastocitele din ţesuturi şi pentru bazofile. Atunci când alergenii specifici se combină cu anticorpii de IgE de pe aceste celule ţintă are loc o eliberare de mediatori chimici.

ROLUL MASTOCITELOR ŞI MEDIATORILOR MASTOCITARI ÎN AB

Activarea mastocitelor, prin cuplarea antigenelor de IgE legate de mastocite, conduce la eliberarea de mediatori. Compuşii mastocitari pot fi *preformați*, cum ar fi histamina, factorul chemotactic pentru eozinofile (ECF-A), factorul chemotactic pentru neutrofile (NCF-A) sau *sintetizați de novo*, leucotrienele şi citokinele. Cercetările au condus, apoi, la ideea că activarea mastocitelor conduce la un răspuns umoral şi la unul celular (Fig. 31).

Reacția umorală (**faza imediată a răspunsului astmatic**) a răspunsului mastocitar este consecința eliberării acute de mediatori şi acțiuni acestor factori asupra permeabilității vasculare şi tonusului muşchilor netezi. În contrast, mediatori puternici, cum ar fi factorii chemotactici ai eozinofilelor (ECF-A) şi ai neutrofilelor (NCF-A) au fost propuşi pentru reglarea mişcării celulare spre locul răspunsului alergic. Astfel, mastocitele sunt implicate atât în răspunsul imediat al reacției alergice, cât şi în tranziția spre răspunsul inflamator celular.

Leucotrinele, LTC4, LTD4 şi LTE4, sunt mediatorii principali ai reacției tardive, producând bronhoconstricție, creşterea permeabiltății vasculare şi chemotaxie.

Tabel XXXIX. **Principalii mediatori mastocitari şi funcțiile lor**

Mediatori	Funcții
Mediatori preformați	
Histamina	**Contracția muşchiului neted**
	Creşterea permebilității vasculare, vasodilatație, secreție de mucus
ECF-A	Chemotaxie pentru eozinofile
NCF-A	Chemotaxie pentru neutrofile
Mediatori neoformați	
Prostaglandine	Vasodilatație
LTC4, LTD4, LTE4	Contracția muşchiului neted, creşterea permeabilității vasculare, hipersecreție de mucus
LTB4	Chemotaxie pentru neutrofile
PAF	Vasopermeabilitate, hipersecreție de mucus, chemotaxie pentru eozinofile şi neutrofile
Specii reactive de oxigen	Citotoxicitate, descuamare epitelială

Mediatorii derivați din mastocite pot influența circulația celulelor, în special a neutrofilelor şi eozinofilelor. Această acumulare de celule, care urmează activării mastocitare, constituie faza tardivă a răspunsului mastocitar. Inițial, apare o creştere a numărului de neutrofile care este urmată de o creştere a numărului de eozinofile.

Mai mult, **faza tardivă a răspunsului astmatic** la inhalarea de alergeni este acompaniată de o creştere a reactivității bronşice, un eveniment cheie al astmului.

Dacă răspunsul tardiv este în mod particular sever, poate fi urmat de episoade recurente de astm în cursul nopții. Aceste observații clinice sugerează că efectul alergenilor inhalați este nu numai imediat, dar şi tardiv şi că evenimentele asociate cu antigenul pot produce modificări ale caracteristicilor căilor aeriene, ceea ce duce la o agravare a astmului.

ROLUL EOZINOFILELOR ÎN AB: APĂRAREA GAZDEI ÎMPOTRIVA INFLAMAȚIEI

Inițial, eozinofilele au fost bănuite a fi implicate în inactivarea mediatorilor mastocitari şi în scăderea secreției acestora. Eozinofilele secreta proteina bazică majoră (MBP), o proteină principală din granulele eozinofilului, care omoară paraziții şi este toxică pentru țesuturile respiratorii (ex. MBP distruge epiteliul bronşic).

ROLUL LIMFOCITELOR ÎN AB

Cele mai importante celule recrutate în căile aeriene, ca urmare a provocării alergenice sunt eozinofilele şi limfocitele T. Limfocitele T-helper (CD4+) apar în plămân mai târziu.

Exista două populații de limfocite T helper, Th_1 şi Th_2. Subpopulațiile Th_1 generează citokine a căror acțiune este importantă pentru apărarea organismului împotriva virusurilor şi fungilor, ca o componentă a apărării imune. Din contra, citokinele derivate din subpopulația Th_2, ex IL-4 şi IL-5, sunt importante pentru dezvoltarea reacțiilor alergice. IL-4, împreună cu IL-13, reglează sinteza de IgE; IL-5 sunt implicate în acumularea de eozinofile (inflamația eozinofilică) (fig 32).

La oameni, există dovezi că astmul ar putea fi o boală Th_2-like. Infiltratul celular în astm include, în principal, eozinofile şi limfocite activate. Astfel, a fost sugerat că astmul atopic este asociat cu o activare predominantă a subpopulațiilor de tip Th_2. Intervenția cu terapie antiinflamatorie, în special corticosteroizi, a redus infiltratul eozinofilic şi expresia citokinelor Th_2-like.

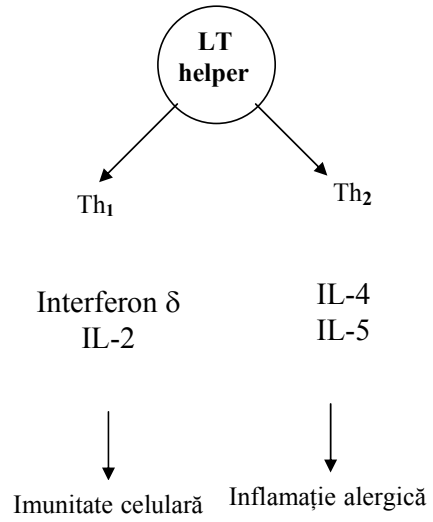


Fig. 32. **Rolul subpopulațiilor LT helper în astmul bronşic**

ROLUL NEUTROFILELOR ÎN AB (HIPERSECREȚIA DE MUCUS)

O componentă importantă a obstrucției căilor aeriene este hipersecreția de mucus. Mulți mediatori care au receptori în căile bronşice au o activitate secretagogă: histamina, leucotriene şi serotonina, dar ei nu sunt foarte puternici. În ultimii ani, a fost demonstrat că elastaza neutrofilelor este un secretagog foarte puternic al glandelor submucoase din căile aeriene şi celulelor caliciforme.

Hiperreactivitatea bronşică

Pacienții cu astm sunt cunoscuți de mult timp că au o reactivitatea extremă a căilor aeriene şi această caracteristică a fost inclusă în criteriile de definiție a astmului bronşic. Deşi mulți factori au fost incriminați în producerea hiperreactivității bronşice, incluzând geometria căilor aeriene şi controlul autonomic al muşchilor netezi în prezent direcția se concentrează asupra evenimentelor care produc şi reglează inflamația căilor aeriene.

INIȚIATORII HIPERREACTIVITĂȚII BRONŞICE

Hipereactivitatea bronşică poate fi specifică şi nespecifică. *Hiperreactivitatea nespecifică* poate fi demonstrată prin creşterea bronhomotricității la substanțe bronhoconstrictoare (histamina şi metacolina), iritanți (aerul rece, pulberi anorganice, fumul de țigară, parfumuri, vopsele etc). Acestea determină răspunsuri bronhoconstrictoare nonalergice.

Tabel. XL. **Factori ce declanşează hiperreactivitatea bronşică**

Inițiatorii hiperreactivității bronşice	
Bronhoconstrictori	**Inflamatori**
Agenți farmacologici	Alergeni
- histamina	- praful de casă
- metacolina	- blana animalelor
Factori fizici	- polen
- exercițiul fizic	Chimicale ocupaționale
- hiperventilația	- toluen
- aerul rece	Infecții
Iritanți	- virusuri
- fumul de țigară	- bacterii
- gaze toxice	
Stresul emoțional	

MECANISMELE HIPERREACTIVITĂȚII BRONŞICE

Cel puțin două mecansime ar putea fi implicate în creşterea reactivității bronşice:

- inflamația (eliberarea mediatorilor bronhoconstrictori)
- tulburarea controlului nervos autononom

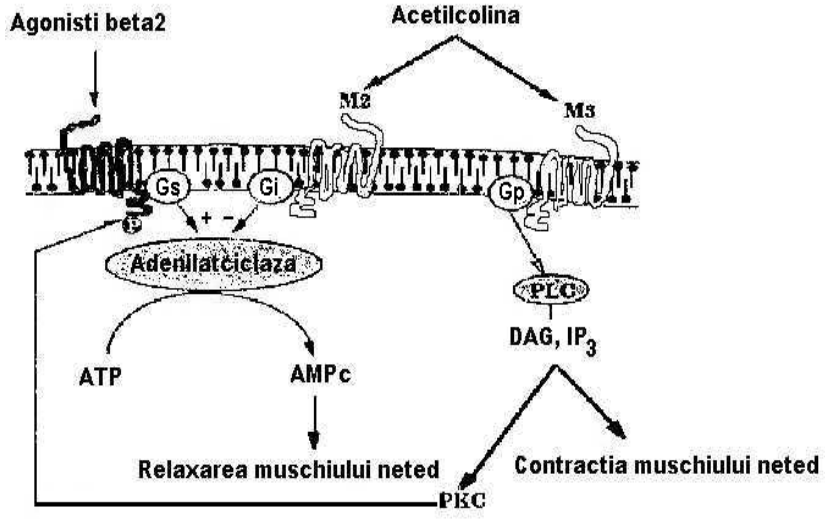


Fig. 33. **Sistemul vegetativ în reglarea bronhomotricității**

CONTROLUL NERVOS AL CONTRACȚIEI BRONŞICE

Sistemul colinergic

Mediatorul său este acetilcolina, care acționează asupra receptorilor muscarinici, M. Au fost izolate mai multe tipuri de receptori M, dar în astm sunt mai importanți receptorii M2 şi M3.

Receptorii presinaptici M2. Stimularea receptorii presinaptici M2 conduce la scăderea eliberării de acetilcolină şi la diminuarea bronhoconstricției. În AB, au fost observate disfuncții ale receptorilor presinaptici M2 şi ale blocării eliberării de acetilcolină.

Receptorii postsinaptici M3. Stimularea receptorilor M3, antrenează eliberarea calciului în celulă şi, astfel, bronhoconstricția. Stimularea receptorilor M3, va determina, de asemenea, fosforilarea receptorul beta adrenergic, ceea ce diminuă eficacitatea acestuia.

Receptorii M2 postsinaptici. Stimularea acestora de către acetilcolină determină inhibarea adenilciclazei, scăzând, astfel, acțiunea catecolaminelor.

Sistemul adrenergic

Mediatorul său este adrenalina şi acționează asupra receptorilor beta2, de la nivelul muşchilor netezi bronşici. Efectul său este bronhodilatator. Este clasic admis astăzi că sistemul simpatic joacă un rol modest în funcționarea căilor aeriene.

Sistemul nonadrenergic noncolinergic (NANC)

Sistemul NANC inhibitor. Are ca mediatori VIP (peptidul vasoactiv intestinal) şi NO (oxidul nitric). Aceste două substanțe sunt bronhodilatatoare. În condiții de inflamație, NANC inhibitor este afectat. VIP este distrus de enzimele proteolitice eliberate de mastocite, iar NO de radicalii liberi formați de celulele inflamatorii, în special de eozinofile.

Sistemul NANC excitator. Este activat prin stimularea fibrelor sezitive C. Se observă o bronhoconstricție, o creştere a permeabilității vasculare care conduce la edem, fenomene de vasodilatație, hipersecreție de mucus, de mobilizare şi activare celulară. Mediatorii sistemului NANC excitator sunt substanța P, neurokininele A şi B. In astm, hiperactivitatea substanței P şi a neurokinenelor ar putea fi explicată fie prin inhibarea degradării lor (inactivarea enzimei endopeptidaza neutră, NEP) sau prin creşterea expresiei receptorilor specifici în condiții de inflamație.

Remodelarea căilor aeriene

Definiția tradițională a AB include conceptul de reversibilitate a obstrucției căilor aeriene. Recent, mai multe studii au demonstrat că pacienții cu AB prezintă o rată accelerată de declin funcțional. respirator. În condițiile inflamației cronice, se produce o remodelare a căilor aeriene, ca urmare a proceselor de leziune şi reparare.

Funcția respiratorie în AB

Tulburarea fiziopatologică în AB o reprezintă reducerea variabilă a diametrului căilor respiratorii (obstrucție bronşică) produsă prin bronhoconstricție (mediată imunologic sau neural), congestie vasculară, edem al peretelui bronşic, secreție bronşică şi remodelare bronşică; toți aceşti factori sunt corelați cu procesul inflamator şi hiperreactivitatea bronşică. Rezultatul net al obstrucției bronşice este creşterea rezistenței în căile aeriene, având drept consecință alterări ale volumelor şi mecanicii pulmonare.

Volumele şi capacitățile pulmonare. Capacitatea vitală este normală sau puțin scăzută. Volumul rezidual şi capacitatea reziduală funcțională cresc cu peste 50% față de normal. Capacitatea pulmonară totală este crescută.

Debitele expiratorii. Parametrii de referință pentru obstrucția bronşică şi creşterea rezistenței în căile aeriene sunt reprezentați de volumul expirator maxim pe secundă (VEMS, scăzut cu peste 20% față de normal) şi debitul expirator de vârf (peak expiratory flow, PEF, sub 150 l/sec).

Caracteristicile definitorii ale obstrucției în Ab sunt caracterul său variabil şi reversibil (spontan sau după administrarea unui medicament bronhodilatator).

FIZIOPATOLOGIA BRONHOPNEUMOPATIILOR OBSTRUCTIVE CRONICE (BPOC)

Definiție

BPOC se caracterizează printr-o obstrucție a căilor aeriene care nu este pe deplin reversibilă. Obstrucția căilor bronşice este, de obicei, progresivă şi asociată cu un răspuns inflamator anormal al plămânilor la particule nocive şi gaze. Această definiție subliniază idea că BPOC este o boală inflamatorie cronică, în care obstrucția bronşică, contrar celei din astmul bronşic, este progresivă şi puțin reversibilă.

BPOC include două entități clinicobiologice: a. **bronşita cronică** obstructivă, cu fibroză şi obstrucție a căilor aeriene mici şi b. **emfizemul pulmonar**, cu lărgirea spațiilor aeriene şi distrugerea parenchimului pulmonar, pierderea elesticității şi colabarea căilor aeriene mici.

Deşi BPOC şi astmul bronşic au la bază inflamația tractului respirator, procesul inflamator diferă în mod semnificativ, fiind diferite celulele inflamatorii, mediatorii, răspunsul la inflamație, distribuția anatomică şi răspunsul la terapia antiinflamatorie. Totuşi, unii pacienți prezintă caracteristici comune atât BPOC, cât şi astmului bronşic. Aceasta sugerează un spectru gradat al bolii, dar este posibil ca aceşti pacienți să aibe ambele afecțiuni în acelaşi timp.

Etiologia BPOC

Cauzele BPOC nu sunt clar înțelese, dar unii factori au fost demonstrați de studiile epidemiologice.

Factorii de mediu

***Fumatul*.** BPOC se produce mai frecvent la fumători, rata mortalității fiind, de asemenea, mai crescută la fumători decât la nefumători. Fumatul exercită o serie de efecte toxice asupra căilor aeriene care includ o creştere imediată a rezistenței căilor aeriene, inhibarea mişcării cililor, recrutarea de neutrofile în căile aeriene şi eliberarea de enzime proteolitice de către neutrofile.

***Poluarea*.** Există dovezi că poluarea atmosferică ar fi un factor etiologic în BPOC, dar nu se poate stabili relația exactă dintre poluare şi mortalitatea prin BPOC.

***Profesia*.** Rata mortalității prin BPOC creşte la pacienții care lucrează într-un mediu cu pulberi. Cauza leziunilor ar putea fi inhalarea particulelor străine de praf sau gaze industriale.

***Infecțiile*.** Studiile epidemiologice au arătat că infecțiile căilor respiratorii nu sunt responsabile de dezvoltarea BPOC. Totuşi, unele infecții respiratorii în copilărie pot creşte susceptibilitatea la leziunea indusă de fumul de țigară.

Factorii genetici

***Deficitul de alfa-antitripsină*.** Alfa1-antitripsina (α1-AT) este un inhibitor al enzimelor proteolitice, care protejează plămânul împotriva elastazei eliberate de neutrofile. În mod normal, producția hepatică de α1-AT este crescută în condiții inflamatorii, dar la pacienții cu deficit sever de α1-AT, elastaza neutrofilelor determină distrugerea parenchimului pulmonar elastic producând emfizemul pulmonar.

Cantitatea de α1-AT în ser este determinată genetic de o serie de gene cunoscute ca sistemul Pi (protease-inhibitor). Circa 90% din populație are fenotipul MM, care conduce la un nivel normal de α1-AT în ser. La fenotipul ZZ nivelele de $\alpha 1{-}\mathrm{AT}$ sunt doar de 10-20% din normal şi riscul de dezvoltare a emfizemului pulmonar este foarte crescut.

Mecanismul inflamator în BPOC

***Neutrofilele*.** Neutrofilelor sunt recrutate în căile aeriene şi apoi migrează în tractul respirator direcționate de factori chemotactici, cum ar fi IL-8 şi LTB4. Neutrofilele secretă proteaze, inclusiv elastaza şi catepsina G, care contribuie la distrugerea alveolară şi hipersecreția de mucus.

***Macrofagele*.** În BPOC s-a observat o creştere marcată a macrofagelor în căile aeriene, parenchimul pulmonar şi lichidul de lavaj bronşic. Mai mult, macrofagele sunt localizate la nivelul ariilor de distrugere din peretele alveolar la

pacienții cu emfizem pulmonar. Macrofagele pot fi activate de fumul de țigară şi eliberează mediatori inflamatori.

Limfocitele T. În BPOC, există un număr crescut de limfocite T în parenchimul pulmonar şi căile aeriene centrale, cu predominanța limfocitelor CD8+. Limfocitelor CD8+ pot produce citoliza şi apoptoza celulelor epiteliale alveolare prin eliberarea de perforine.

Celulele epiteliale. Sunt importante surse de mediatori inflamatori. Celulele epiteleliale pot fi activate de fumul de țigară să producă mediatori, cum ar fi TNF alfa şi IL-8. De asemenea, celulele epiteliale din căile aeriene mici pot fi surse importante de transforming growth factor (TGF)-beta, care induce fibroza.

FIZIOPATOLOGIA BRONŞITEI CRONICE OBSTRUCTIVE

Definiție

Bronşita cronică se caracterizează prin tuse productivă cu o durată de mai mult de trei luni timp de cel puțin doi ani consecutiv. Aceste simptome sunt datorate remodelajului căilor aeriene, metaplaziei şi hipersecreției glandulare.

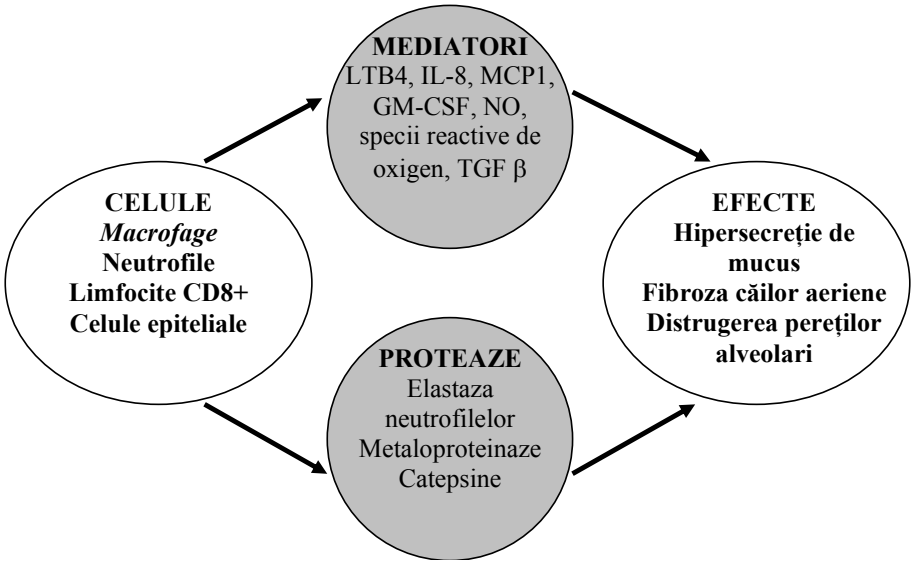


Fig. 34. **Celule inflamatorii implicate îm patogenia BPOC**

Mecanismul bronşitei cronice

Hipersecreția mucoasă. Apariția hipersecreției bronşice se realizează prin două mecanisme. Mai întâi, căile aeriene inferioare normale nu au decât

foarte puține celulele caliciforme. În bronşita cronică are loc un fenomen de hiperplazie a celulelor caliciforme şi de metaplazie a celulele ciliate şi bazale care se transformă în celule caliciforme. Al doilea eveniment necesar apariției unei hipersecreții bronşice este degranularea celulelor mucosecretante, fie că ele sunt intraepiteliale sau glandulare. Studii recente au dovedit că cel mai important stimul secretor este elastaza neutrofilelor.

Obstrucția căilor aeriene în bronşita cronică. Hipersecreția joacă un rol important în bronşita cronică. Obstrucția căilor aeriene periferice de dopuri mucoase este principala cauză de deces în această afecțiune.

Reflexul de tuse în bronşitele cronice. Terminațiile nervoase implicate în reflexele colinergice care conduc la tuse sunt situate în principal la nivelul laringelui, traheei şi bronşiilor mari. La aceste nivele se găsesc în mod normal celule caliciforme, care sunt absente în porțiunile distale ale arborelui bronşic. Deoarece metaplazia glandulară apare în aceste porțiuni distale, tusea nu va fi declanşată, datorită absenței terminațiilor senzitive specifice.

FIZIOPATOLOGIA EMFIZEMULUI

Definiție

Emfizemul pulmonar este definit morfopatologic ca o creştere a spațiilor aeriene distal de bronhiolele terminale. Emfizemul pulmonar se caracterizează pin scăderea elasticității pulmonare, prin distrugerea septurilor interalveolare. Lărgirea spațiilor aeriene conduce la hiperinflație, creşterea volumului rezidual şi a capacității pulmonare totale.

Mecanismul emfizemul pulmonar

Ipoteza elastază/antielastază a fost emisă după descoperirea insuficienței de alfa1 antitripsina. Alfa1 antitripsina (α_1AT) este sintetizată în ficat şi este prezentă în ser şi în fluidele țesuturilor, unde acționează ca un inhibitor al proteazelor, în special al elastezei. Funcția sa principală este să neutralizeze elastaza eliberată de neutrofile în timpul răspunsului inflamator. Astfel, în deficiența de α_1AT, orice stimul care activează neutrofilele în plămân poate să conducă la distrugerea țesuturilor dependentă de elastază.

Rolul fumatului în patogeneza emfizemului poate să implice, de asemenea, dezechilibrul în activitatea proteaze-antiproteaze. Fumul de țigară produce acumularea de neutrofile şi macrofage în jurul bronşiolelor respiratorii şi, prin alterarea lizozomilor, se produce eliberarea elastazei. În plus, oxidanții din fumul de țigară determină o inhibare a acțiunii α_1AT. Rezultatul net este o creştere a acțiunii elastazei, cu scăderea activității antielastază în regiunea bronşiolelor respiratorii, inițiind distrugerea țesuturilor şi, astfel, emfizem centrilobular.

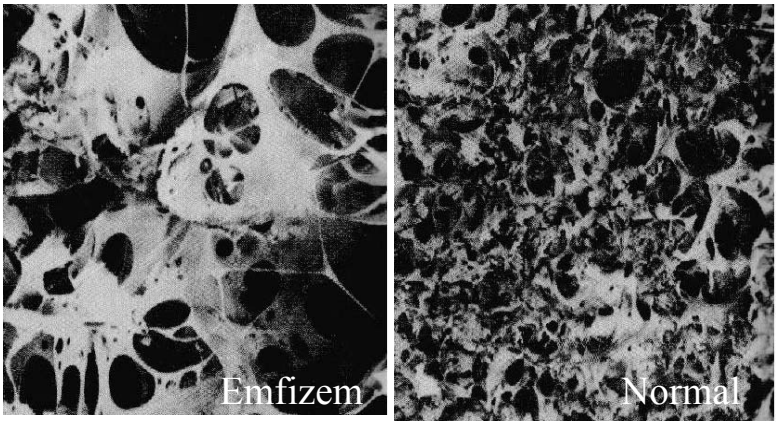


Fig. 35. **Microscopia electronică a țesutului pulmonar**

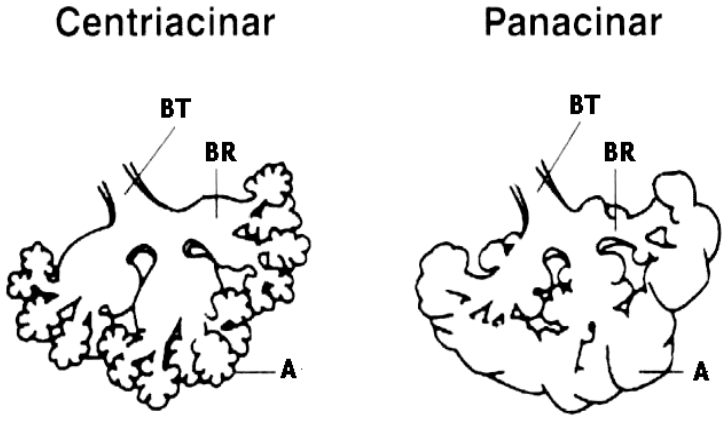


Fig. 36. **Emfizem centriacinar şi panacinar (BT, bronşiole terminale, BR, bronşiole respiratorii, A, alveole)**

La fumători, cantitatea de celule fagocitare creşte de 4-5 ori, ceea ce duce la o puternică creştere a încărcăturii de elastază. În plus, α_1AT este inactivată de către oxidanții provenind, fie de la celulele pulmonare, fie din fumul de țigară. Acesta antrenează un dezechilibru elastază/antielastază cu distrugerea fibrelor elastice şi apariția enfizemului. În caz de deficit în α_1AT la un nonfumător, există un echilibru foarte precar între elastaza neutrofilelor şi α_1AT, echilibru pe care fumatul poate să-l tulbure. Din contră, la persoanele normale care fumează, α_1AT depăşeşte uşor elastaza neutrofilelor; procesul de distrucție este deci mult mai lent decât la pacienții suferind de deficit de α_1AT.

Tipuri de emfizem pulmonar

Frecvent, emfizemul pulmonar este clasificat în două tipuri: centriacinar şi panacinar. Tipul centriacinar afectează bronşiolele în partea centrală a lobulului respirator, cu păstrarea inițială a ductelor şi sacilor alveolari. Este cel mai frecvent tip de emfizem şi este observat predominant la fumători. Tipul panacinar produce inițial distrugerea alveolelor periferice şi, mai târziu, se extinde la bronşiolele centrale. Acest tip de emfizem este mai frecvent la persoanele cu deficit de α_1AT.

Funcția respiratorie în BPOC

Emfizemul şi bronşita cronică se produc concomitent, deşi extinderea fiecărui proces patologic diferă mult în funcție de individ. Îngustarea şi obstrucția căilor aeriene tulbură distribuția gazelor inspirate, pe când distrugerea zonei de schimb alveolare determină scăderea perfuziei pulmonare. Aceste modificării conduc la tulburarea raportului ventilație/perfuzie. Creşterea rezistenței căilor aeriene determină o creştere a muncii ventilatorii şi a necesarului de oxigen în muşchii respiratori. Tulburarea schimbului de gaze conduce la hipoxemie şi retenție de dioxid de carbon.

Hipoxemia cronică determină hipertensiunea pulmonară şi cordul pulmonar cronic. Hipertensiunea pulmonară este produsă prin constricția vaselor pulmonare în răspuns la hipoxia alveolară. Inițial vasoconstricția este reversibilă, dar în condițiile hipoxiei cronice se produce hipertrofia musculaturii netede vasculare şi fibroza peretelui arterial, ceea ce conduce la hipertensiune pulmonară permanentă. Creşterea postsarcinii ventriculului drept, prin creşterea presiunii în circulația pulmonară, va determina hipertrofia ventriculului drept (cordul pulmonar cronic). Alți factori care participă la insuficiența ventriculară dreaptă sunt creşterea vâscozității sângelui şi creşterea presarcinii. Creşterea vâscozității sângelui este datorată poliglobuliei, ce apare ca răspuns la hipoxie. Acidoza respiratorie, ce caracterizează bronşita cronică, se asociază cu o retenție crescută de bicarbonat, prin mecanisme de compensare renală. Reabsorbția de bicarbonat se realizează împreună cu sodiul, ceea ce conduce la creşterea volemiei şi, astfel, a presarcinii.

FIZIOPATOLOGIA EDEMULUI PULMONAR ACUT (EPA)

Definiție

EPA reprezintă acumularea unui exces de fluid în interstițiul pulmonar sau chiar în alveole.

Etiologie

Cele mai comune cauze de EPA sunt cele cardiace.

Principalele cauze de edem pulmonar sunt prezentate în tabelul XLI.

Tabel XLI. **Principalele cauze de EPA**

I. Alterarea permeabilității capilare
- Edem pulmonar infecțios (viral sau bacterian) - Inhalarea de toxine - Coagularea intravasculară diseminată - Reacții imunologice - Pneumonia de iradiere - Uremia
II. Creşterea presiunii capilare pulmonare
A.Cauze cardiace: - Insuficiența ventriculară stângă de orice cauză - Endocardita bacteriană subacută
B.Cauze noncardiace: - Fibroza venoasă pulmonară - Stenoza congenitală a originii venelor pulmonare
C.Perfuzia exagerată de fluide
III. Scăderea presiunii oncotice
- Hipoalbuminemia de orice cauză (renală, hepatică, nutrițională, enteropatii cu pierderi proteice)
IV. Insuficiența limfatică
V. Mecanisme complexe sau necunoscute
- Edemul pulmonar de altitudine - Medicamente (Meprobamat, opiacee, Fenobarbital)

Mecanisme fiziopatologice în EPA

Fiziopatologia EPA este similară aceleia în care sunt implicate țesuturile subcutanate; un dezechilibru in forțele Starling reprezintă punctul cheie pentru acumularea de fluid în interstiţiu şi alveole.

Principalele mecanisme care explică producerea EPA sunt:

- Dezechilibrul forțelor Starling
- Creşterea permeabilității capilarelor

1. Dezechilibrul forțelor Starling

Mecanismele responsabile de menținerea interstițiului şi alveolelor în "stare uscată" sunt în număr de trei:

- presiunea oncotică plasmatică (25 mmHg) mai mare decât presiunea hidrostatică în capilarele pulmonare (7-12 mmHg)

- țesutul conjunctiv şi barierele celulare relativ impermeabile pentru proteinele plasmatice
- sistemul limfatic bine reprezentat

Forțele aflate în opoziție, care cel mai probabil sunt responsabile pentru transferul fluidului in interstiţiu, sunt reprezentate de:

- presiunea capilară pulmonară
- presiunea oncotică plasmatică

Când mecanismele normal răspunzătoare de menținerea "în stare uscată"a plămânului fie funcționează deficitar, fie sunt copleşite de excesul de fluid, edemul tinde sa se acumuleze.

2. Creşterea permeabilității capilarelor

Edemul pulmonar poate fi produs şi prin lezarea capilarelor pulmonare. Aceasta este produsă de infecțiile bacteriene, cum ar fi pneumoniile, sau prin gaze iritante cum ar fi dioxidul de sulf, clorul, gazele de luptă. Aceşti factori lezează direct epiteliul alveolar şi endoteliul capilar, permițînd transudarea rapidă atât a lichidelor cât şi a proteinelor în alveole şi spațiul interstițial.

În concluzie, EPA poate apare în contextul unei afectări cardiace (edemul cardiac) sau prin lezarea directă a pulmonilor de diferite cauze, ceea ce determină alterarea permeabilitații barierei alveolo-capilare. Condiția necesară apariției EPA este dezechilibrul între presiunea capilară pulmonară şi presiunea oncotică plasmatică, la care se adaugă modificarea de permeabilitate alveolo-capilară.

Clasificare

Edemul pulmonar este cauzat de obicei de insuficiența cardiacă ce determină creşterea presiunii în sistemul venos al micii circulații. Însa patologia proprie pulmonară poate, de asemenea, să determine acumularea de fluid în pulmoni. Astfel, edemul pulmonar poate fi cauzat de injuria directă a plămânilor de către toxine, gaze fierbinți sau otrăvitoare, infecții severe sau un exces de fluide corporale (insuficiența renală).

Edemul pulmonar poate fi impărțit în următoarele categorii:

1. cardiac

- insuficiența cardiacă
- infarct miocardic
- cardiomiopatie
- afecțiuni valvulare severe

Insuficiența funcționării cordului determină creşterea presiunii în venele pulmonare, ceea ce favorizeaza trecerea fluidului din spațiul intravascular în alveole. Fluidul devine apoi o barieră pentru schimburile normale de oxigen

2. noncardiac

- supraîncărcare lichidiană
- neurogenic
- insuficiența renală
- sindrom de detresă respiratorie
- droguri şi narcotice (heroina)
- inhalarea de substanțe toxice
- iminența de înec etc.

Manifestări clinice

Pacienții prezintă: dispnee (“setea de aer”), tahipnee cu reducerea amplitudinii respirațiilor, ortopnee, tahicardie, hipertensiune, opresiune toracică, extremitați reci cu cianoză sau nu, tuse cu spută spumoasă sau rozie, utilizarea excesivă a muşchilor accesori respiratori, raluri umede cu sau fără wheezing, zgomote cardiace anormale.

Când acumularea fluidului pulmonar este foarte intensă şi rapid instalată, pacienții prezintă o intensă dispnee, cianoză şi eliminarea unei cantități mari de spută rozie şi spumoasă.

Capitolul 14.

FIZIOPATOLOGIA HOMEOSTAZIEI TENSIONALE

Homeostazia presională este rezultatul interacțiunii dintre factorii ce controlează: 1) calibrul vascular (vasomotricitate), 2) volumul de lichide din interiorul şi din afara patului vascular şi 3) cei ce controlează debitul cardiac.

Tensiunea arterială reprezintă produsul între debitul cardiac (DC) şi rezistența periferică totală (RPT) şi este influențată de o varietate de factori care afectează atât DC cât şi RPT prin intermediul unei multitudini de mecanisme care interferă la mai multe niveluri.

Aceşti factori precum şi mecanismele de reglare se intercondiționează şi răspund la modificările tensiunii arteriale în condiții fiziologice cât şi patologice. În controlul homeostaziei presionale intervin mecanisme reglatorii de natură nervoasă, endocrină şi umorală influențând contractilitatea şi frecvența cardiacă, tonusul arteriolar şi echilibrul apei şi electroliților (Fig. 37).

Astfel orice factor care creşte volumul intravascular sau debitul cardiac poate determina hipertensiune arterială (HTA) prin creşterea în special a presiunii sistolice dar şi a celei diastolice, dacă nu are loc o modificare vasodilatatorie compensatorie la nivel periferic.

Rezistența periferică totală reprezintă veriga patogenetică primordială în reglarea tensiunii arteriale. Factorii care cresc rezitența periferică totală (locali şi neuroumorali) vor determina hipertensiune arterială, deoarece modificări minime ale lumenului vascular (raza la puterea a patra) determină variații importante ale rezistenței perifeice

Ponderea participării diverşilor factori la contrrolul homeostaziei tensionale este influențată de predispoziția genetică, de vărstă, de sex, precum şi de condiționarea legată de mediul extern.

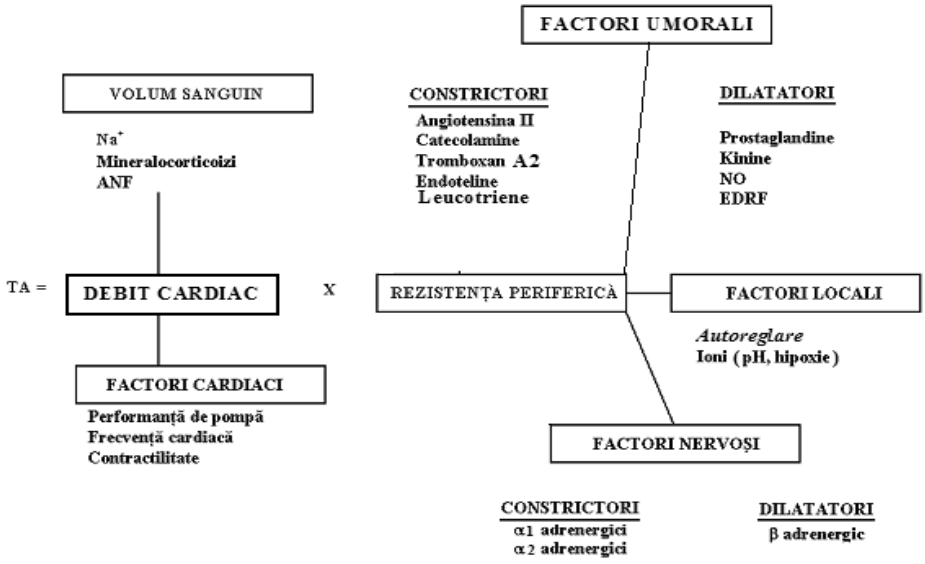


Fig 37. **Factori implicați în reglarea tensiunii arteriale**

I. MECANISME DE REGLARE A PRESIUNII ARTERIALE

A) REGLAREA PRESIUNII ARTERIALE PRIN VOLEMIE

1. Reglarea excreției sodate

Volemia este influențată de modificările balanței sodiului şi modificările de permeabilitate capilară. Pentru că reglează excreția sodată prin mecanisme diferite, rinichiul este direct implicat în reglarea balanței sodiului:

- reabsorbția tubulară de Na^+, care depinde de sarcina filtrată
- retrocontrolul tubulo-glomerular, care regleză filtrarea glomerulară în funcție de debitul intraluminal de NaCl sesizat de macula densă
- secreția de hormoni şi de antacoizi renali care acționează asupra natriurezei (angiotensină II, PGE_2 şi PGI_2, kinine, NO).

În cazul diminuării presiunii arteriale (PA) şi deci a perfuziei renale, rinichiul este capabil să răspundă printr-o scădere a secreției sodate. Aceasta va fi inferioară aportului, până când PA va fi crescută suficient. (prin creşterea volemiei şi deci a debitului cardiac) pentru a restabili o excreție sodată egală cu aportul. Acest fenomen este cunoscut ca fenomenul “presiune-natriureză-diureză” şi conferă rinichiului un rol central în menținerera PA pe termen lung.

2. Reglarea volemiei prin baroreceptori

Se realizează prin reflexe care au ca punct de plecare receptorii de volum cardiopulmonari (mecano-receptorii sensibili la distensie). Aceşti receptori sunt de două tipuri: unii localizați în principal la nivelul urechiuşelor, au aferențe ce merg cu fibrele vagale mielinizate cu conducere rapidă; altele situate mai difuz în aria cardiopulmonară, cu aferențe vagale nonmielizate cu conducere rapidă. Stimularea acestor receptori provoacă variații ale tonusului simpatic şi a secreției de hormoni car reglează volumul circulant (peptidul atrial natriuretic, renina şi hormonul antidiuretic).

La nivelul rinichiului, efectele variației tonusului simpatic, sunt următoarele: expansiunea volemică, prin activarea mecanoreceptorilor cardiaci provoacă o inhibiție marcată a activității simpatice. Această scădere de tonus simpatic, la nivel renal, antrenează – independent de variația filtrării glomerulare sau de fluxul renal – o scădere a reabsorbției renale tubulare şi a secreției de renină.

Secreția de renină este controlată de patru mecanisme:

- receptorii vasculari, renal sensibili la variațiile de tensiune din peretele arteriolar aferent
- receptorii maculo densa, care detectează variații la nivelul de secreție a Na^+ în tubul distal
- retrocontrolul exercitat asupra reninei de către angiotensina II
- sistemul nervos simpatic, care stimulează secreția de renină prin intermediul filtrelor β adrenergici

B) REGLAREA PRESIUNII ARTERIALE PRIN VASOMOTRICITATE

Vasomotricitatea este elementul esențial al reglării rezistenței periferice. Ea este reglată la 2 nivele: la primul nivel, intrinsec – autoreglarea şi la al doilea nivel, extrinsec – de natură neurohormonală.

Autoreglarea locală a tonusului vascular permite controlul debitelor sanguine locale în funcție de condițiile metabolice locale şi/sau de variațiile de presiune ale perfuziei tubulare. Reglarea extrinsecă a rezistenței arteriolare depinde de activarea receptorilor şi se stabileşte prin intermediul a numeroşi neuromediatori, sau de substanțe hormonale sistemice sau locale.

1. Contracția şi relaxarea fibrei musculare

Fenomenele de contracție şi de relaxare ale fibrei musculare netede depind de modificările concentrției calciului în celulă. În celula aflată în repaus, concentrația de calciu liber intracelular este scăzută, de ordinul a 10^{-7} – 10^{-8} M.

contracția fibrei vasculare apare odată ce această contracție depăşeşte 10^{-7} M; ea este maximă pentru o concentrație de 10^{-5} M. Toate fenomenele care provoacă contracția acționează crescând concentrația de Ca^{2+} liber, pe când cele care determină relaxarea, scad calciul intracelular.

Creşterea calciului liber în celulă poate fi determinată, pe de o parte, prin intrarea calciului extracelular, iar pe de altă parte, prin eliberarea calciului intracelular de la nivelul locurilor de depozitare.

- intrarea calciului extracelular este pasivă şi se explică prin faptul că concentrația de Ca^{2+} la exteriorul celulei este mult mai mare, de ordinul a 10^{-3} M (de unde un gradient membranar
- creşterea calciului citozolic poate să provină în mod egal din eliberarea sa din depozitele intracelulare (membrană plasmatică; mitocondrie şi reticul endoplasmic).

2. Vasomotricitatea dependentă de sistemul nervos simpatic

a) Receptorii adrenergici vasculari

La nivelul musculaturii netede există numeroase terminații nervoase care, în caz de activare a sistemului simpatic, eliberează noradrenalină şi provoacă vasoconstricție. Aceasta este de fapt rezultatul mai multor mecanisme opuse care vor fi discutate ulterior.

Stimularea receptorilor α adrenergici postsinaptici

Această stimulare provoacă o intensă vasoconstricție şi pare să fie lipsită de acțiune directă asupra miocardului. Receptorii α postsimpatici sunt de două tipuri: α_1 şi α_2. Toți sunt vasoconstrictori, dar stimularea lor creşte calciul citozolic prin mecansime diferite.

Stimularea receptorilor β adrenergici

Spre deosebire de stimularea α adrenergică, această stimulare se traduce la nivelul vaselor printr-o vasodilatație, atenuând efectul vasoconstricției α-adrenergice. La nivel cardiac, stimularea β are următoarele efecte: debitul cardiac creşte, ca urmare a scăderii rezistenței de ejecție sistolică şi creşterii frecvenței, precum şi a forței de contracție cardiacă. La nivelul rinichiului, activarea receptorilor β stimulează producția de renină prin aparatul juxtaglomerular şi deci formarea de angiotensină II.

Activarea receptorilor α_2 adrenergici presinaptici

Eliberată în fanta sinaptică, noradrenalina poate, nu numai să interacționeze cu receptorii postsinoptici, ci, în mod egal, poate fi supusă unei recapturi de către terminațiile nervoase. Creşterea sinaptică de noradrenalină conduce la activarea receptorilor α_2 presinaptici, având drept consecință o inhibare a eliberării de noradrenalină.

Controlul activității simpatice

Menținerea presiunii în jurul unei valori fiziologice, se face prin mecanisme reflexe operând pe termen scurt şi modulând activitatea simpatică. Cel mai important mecanism reflex corespunde ansamblului de baroreflexe carotidiene şi aortice pentru presiune înaltă şi ansamblului de reflexe cardiopulmonare pentru sistemul de joasă presiune. Fiziologic, aceste reflexe intervin inhibând de manieră permanentă structurile cardiovasculare centrale.

3. Substanțele vasomotoare nonadrenergice şi nonendoteliu dependente

a) Mediatori vasodilatatori

- Prostaglandinele (PG) de origine renală şi endoteliale (PGE_2, PGI_2) sunt vasodilatatoare şi natriuretice, deci hipotensive.
- Kininele sunt în mod egal natriuretice şi vasodilatatoare, acțiunea lor fiind, cel puțin în parte, controlată de PG.
- Peptidul atrial natriuretic (ANP) are efect vasodilatator şi natriuretic.

b) Mediatorii vasoconstrictori

- Angiotensina II (AII) este vasoconstrictoare atât prin acțiune directă asupra vaselor (unde creşte Ca intracelular prin acțiunea fofatidilinozitolului), cât şi prin stimularea sistemului noradrenergic. Prin acțiunea renală proprie şi prin stimularea secreției de aldosteron, ea este antinatriuretică.
- Vasopresina este un hormon vasoconstrictor care dacă există o hipovolemie eficace, intervine prin acțiunea sa vasoconstrictoare proprie şi prin dezactivarea baro-reflexelor.
- Tromboxanul A_2 este vasoconstrictor şi probabil natriuretic.
- Cortizolul, în sfârşit, joacă un rol în reactivitatea vasculară fiziologică a hormonilor presori.

4. Fiziologia vasomotricității dependente de endoteliu

- Monoxidul de azot (NO) pare să fie important pentru tonusul bazal al arteriolelor umane, determinând vasodilatație. NO ar putea astfel juca un rol determinat în reglarea debitelor regionale şi în controlul presiunii arteriale.
- Endotelina 1 (ET_1) este un puternic vasoconstrictor. Ea acționează prin creşterea de Ca citozolic, prin activarea

căii fosfatidil inozitol. Endotelina pare a fi mai degrabă un semnal paracrin decât un hormon circulant.

Modificările homeostaziei tensionale îmbracă două aspecte: hipertensiunea arterială sistemică şi hipotensiunea arterială

FIZIOPATOLOGIA HIPERTENSIUNII ARTERIALE

În sensul fiziologic al termenului, nu se poate vorbi de HTA, ci de TA a fiecărui individ. În sensul medical al termenului, HTA există ca recunoaştere a unor valori tensionale dincolo de care creşte riscul de apariție a unor complicații cerebrale, cardiace sau renale.

Se consideră ca valori normale ale TA valorile situate între 110 şi 130 mm Hg pentru TA sistolică (TAS) şi între 65-85 mm Hg pentru TA diastolică (TAD):

HTA este definită ca o creştere persistentă a TA sistolice şi diastolice peste valorile de 140/90 mm Hg. Valorile cuprinse între 140-160 mm Hg pentru TAS şi de 90-95 mm Hg pentru TAD sunt considerate valori „de graniță". Valorile peste 160/95 mm Hg sunt considerate HTA adevărată (HTA moderată: 160-180/95-105 mm Hg şi HTA severă: peste 180/105 mm Hg). Aceste valori patologice variază cu vârsta individului.

Clasificarea formelor de hipertensiune bazată pe mecanismele fiziopatologice:

- HTA esențială (primară), fără o cauză determinată, cunoscută şi este excepțional întâlnită la copii; diagnosticul se pune prin excluderea formelor secundare
- HTA secundară, care este un simptom în cadrul tabloului clinic al unei maladii.

<u>Etiologia HTA esențiale (HTAE)</u>

HTAE poate fi indusă de interacțiunea a numeroşi factori endogeni sau exogeni.

Factori endogeni

- *Ereditatea* : studii epidemiologice efectuate pe familii de hipertensivi şi în special pe gemeni au demonstrat rolul factorului ereditar în geneza HTAE, contribuția acestuia fiind de 30-60%. S-a demonstrat existența unor corelații pozitive între prezența HTA la părinți şi descendenți direcți, chiar dacă condițiile de mediu în care se dezvoltă descendenții sunt diferite.
- *Sexul* nu reprezintă un factor determinant al TA, ci are valoare numai în corelație cu alți factori de risc. S-a remarcat incidența şi severitatea

mai mică a HTA la femei până la menopauză, probabil datorită relativei hipovolemii secundare pierderilor menstruale lunare. După 50-60 ani, HTA este mai frecventă la femei, în special în țările industrializate.

- *Vârsta*: până la 40 ani, HTA este mai frecventă la bărbați, între 40-60 ani incidența este egală pentru ambele sexe, iar după 60 ani, HTA este mai frecventă la femei, în special în țările industrializate. După 60 ani, se constată o creştere a TA cu 5-10 mm Hg/an, determinată de reducerea elasticității vaselor. Această creştere a TA sistolice nu trebuie considerată fiziologică, pentru că s-a dovedit că sporeşte riscul de accidente vasculare cerebrale.
- *Rasa:* incidența HTA creşte la populația adultă de rasă neagră, comparativ cu rasa albă. Negrii prezintă o HTA care evoluează cu hipervolemie şi activitate reninemică plasmatică scăzută, ceea ce sugerează anomalii de transport transmembranar de Na.

Factori exogeni

Participarea factorilor de mediu (exogeni) în etiopatogenia HTAe este mai importantă decât cea a factorilor genetici. Ei pot agrava sau grăbi apariția HTA la persoane cu predispoziție genetică

- *Aportul alimentar de sare:* Aportul excesiv de sare este factorul etiologic cel mai implicat în apariția HTA.

Studii epidemiologice efectuate pe loturi mari populaționale au evidențiat creşterea prevalenței HTAe la popoarele care consumă sare în exces, comparativ cu cele la care consumul de sare este foarte mic. Participarea Na în patogenia HTAE este susținută şi de efectele benefice ale dietei hipo- sau desodate şi a tratamentului diuretic la hipertensivi.

Variabilitatea de răspuns a hipertensivilor la ingestia crescută de sare se explică prin diferențele care apar în excreția Na şi transportul transmembranar de Na. Astfel, rinichiul normal poate adapta eliminările de Na în funcție de nivelul plasmatic al acestui ion şi al volemiei. Alterarea excreției de Na, din diferite cauze, modifică echilibrul sodiului din organism manifestat prin creşterea sodiului total din organism şi prin creşterea conținutului de Na în peretele arterial. Acumularea de Na în pereții arteriali se realizează prin alterarea mecanismelor de transport transmembranar de Na care sunt genetic determinate.

Alterarea oricărui mecanism de transport transmembranar al Na are ca urmare acumularea Na în peretele vascular, ceea ce determină:

- Creşterea reactivității vasculare la stimuli vasoconstrictori fiziologici (catecolamine, Ang) şi scăderea relaxării fibrei musculare la agenți vasodilatatori, astfel încât vasul devine hiperreactiv, adică se contractă uşor şi se relaxează greu = ↑ rezistența periferică arteriolară.
- Hiperhidratare celulară: retenția de Na → retenție de apă, peretele arteriolar se îngroaşă şi scade lumenul vascular → scade raza vasului → creşte rezistența periferică.

Numai o anumită populație de hipertensivi, apreciată la 20-40%, reacționează prin creşterea TA la consumul crescut de sare (peste 10g/24 ore). Se selectează astfel o categorie de hipertensivi cu „sensibilitate crescută la sare" care răspund favorabil la reducerea ingestiei de sare şi la tratamentul diuretic.

În concluzie, consumul crescut de sare rămâne un factor important de risc în apariția HTAE numai dacă se corelează cu existența unor anomalii genetice în transportul transmembranar de Na.

- *Aportul alimentar de alți ioni*:

Studii epidemiologice sugerează că deficiența calciului ar creşte incidența HTA, mai ales în asociere şi cu creşterea ingestiei de Na. Creşterea aportului alimentar de Ca nu determină însă o reducere evidentă a TA, astfel încât persistă incertitudini privind rolul calciului exogen în geneza HTAE.

Studii epidemiologice sugerează că o dietă bogată în potasiu (K) protejează împotriva HTA, în timp ce deficitul de K creşte valoarea TA. Rolul K în patogenia HTA este strâns corelat cu rolul ionului de Na.

Există unele dovezi în ce priveşte asocierea dintre dieta cu conținut scăzut în magneziu şi HTA, dar nu există date convingătoare care să justifice suplimentarea Mg pentru reducerea TA.

- *Fumatul* creşte riscul complicațiilor cardiovasculare şi cerebrale ale HTA, ca şi evoluția spre HTA malignă.
- *Consumul de alcool*, chiar moderat (40-160 ml/zi), în special bere şi vin, creşte valorile tensionale. Asociat cu alți factori de risc pentru HTA (fumat, consum de cafea, factori psihoemoționali), alcoolul favorizează creşteri tensionale chiar la un consum mai mic zilnic, crescând riscul de mortalitate coronariană.
- *Cafeaua, sedentarismul*, mai ales asociat cu obezitatea, *factori psihoemoționali.*
- Asocierea acestor factori cu diabetul zaharat, diateza urică sau ateroscleroza creşte de 2-3 ori riscul de apariție a HTA. Policitemia

vera este frecvent asociată cu HTA datorită hipervâscozității pe care o determină.

PATOGENIA HIPERTENSIUNII ARTERIALE ESENȚIALE (HTAe)

I. Rolul rinichiului în hipertensiunea arterială

a) Anomalia renală ereditară

Rolul central jucat de rinichi în patogenia HTA a fost evidențiat, mai ales prin experimentele de transplant renal. Înlocuirea rinichilor unui şobolan genetic hipertensiv cu rinichi de la şobolani normotensivi a condus la ameliorarea netă a HTA la şobolanul transplantat; invers, înlocuirea rinichilor unui şobolan normotensiv cu rinichi de la un sobolan hipertensiv, a fost urmată de dezvoltarea HTA la primitor.

Defectul genetic de la nivel renal poate fi reprezentat de:

I. anomalie a excreției sodate
II. exces de sinteză a substanțelor presoare
III. deficit de sinteză a substanelor depresoare.

I. Anomalia excreției sodate

La om, ca şi la animal,un aport de sare nu poate antrena o HTA decât dacă capacitatea de excreție renală devine insuficientă. O ingestie cotidiană excesivă de sare nu poate deci, prin ea însăşi să fie responsabilă de dezvoltarea HTA. Un teren predispus genetic la o diminuare a capacității de excreție renală de sodiu poate favoriza dezvoltarea unui HTA ca urmare a aportului de sare.

Curba presiune – natriureză în HTAe

La pacienții cu HTAe, volemia nu este mărită în valoare absolută; ea este chiar, cel mai frecvent, scăzută, în comparație cu persoanele normale supuse unui regim sodat. Aceasta se explică printr-o scădere a complianței arterelor şi venelor. Cu toate că este mai scăzută, volemia la pacienții hipertensivi trebuie considerată ca neadaptată la nivelul tensional. Această “hipervolumie relativă” are ca finalitate “forțarea natriurezei”, care la hipertensivi este deficitară. Astfel, curba presiune – natriureză este, la hipertensivi, deviată la dreapta. Ceea ce presupune că nivelul presiunii arteriale (pe care rinichiul tinde să o mențină şi care corespunde cu echilibrul dintre aportul şi excreția de sodiu) este crescut. În virtutea existenței acestei relații presiune – natriureză, rinichiul joacă un rol preponderent în menținerea pe termen lung al nivelului presiunii arteriale sau set-point-ul este determinat pe termen lung prin interacțiunea dintre aportul de sare şi capacitatea rinichiului de a elimina sodiul. (Fig. 38.)

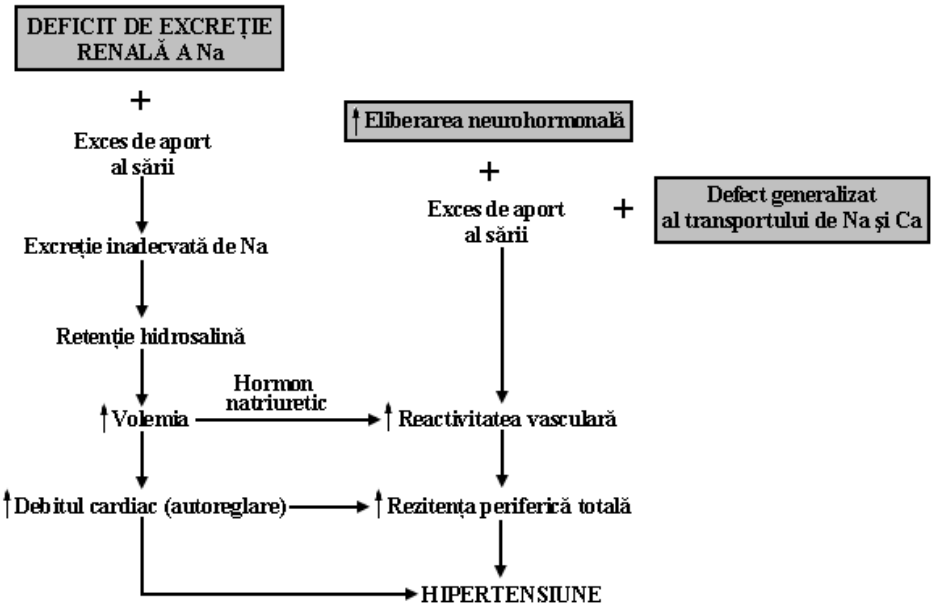


Fig. 38. **Rolul defectului renal de excreție a Na şi a transportului Na-Ca în etiopatogenia HTAe**

II. Tulburarea controlului neuroumoral al tonusului vascular.

1. Hiperactivitatea sistemelor presoare

A. Sistemul nervos simpatic şi anomaliile baroreflexelor

Manevrele prin care se stimulează sistemul nervos simpatic (ex. proba de frig, manevra Valsalva, calculul mintal) provoacă de obicei o creştere tensională mai accentuată la persoanele hipertensive, sau la cele susceptibile de a deveni, decât la cele normotensive.

B. Sistemul renină – angiotensină

La majoritatea pacienților cu HTA esențială, activitatea reninei plasmatice (ARP) raportată la natriureză se situează în limitele normalului, nefiind crescută decât la 15% dintre ei şi scăzută la 25%.

C. Alte sisteme vasopresoare

Vasopresina: valori crescute ale vasopresinei s-au găsit la 25-30% din pacienții cu HTAe moderată. Această creştere a fost observată numai la sexul masculin şi este corelată cu cifrele tensionale.

Tromboxanul A_2: inhibitorii Tromboxan-sintetazei întârzie apariția HTA.

2. Hipoactivitatea sistemelor depresoare

A. Sistemul kinină-kalicreină

Mai mult studii au raportat o scădere a excreției urinare de kalicreină la pacienții cu HTAe, la cazuri normotensivi ai părinților cu HTAe şi la diferite suşe de şobolani genetic hipertensivi.

B. Prostaglandinele (PG) vasodilatatoare

TxA_2 pare să joace un rol în dezvoltarea HTAe, dar PG vasodilatatoare, care apar mai târziu în dezvoltarea bolii, ar avea doar un rol compensator.

C. Peptidul natriuretic atrial (ANP)

III. Tulburarea reactivității vasculare

Creştererea tonusului vascular în majoritatea cazurilor de HTAe nu ține cont de dezechilibru între sistemele neuroumorale pro şi antihipertensoare. Astfel, este încriminată o anomalie de reactivitate vasculară.

A. Modificarea funcțională a fibrelor musculare netede

B. Modificarea metabolismului calciului citozolic

C. Modificările transporturilor ionice monovalente

Celulele musculare netede ale vaselor, la şobolanul HTAe, prezintă anomalii ale sistemelor de transport ale sodiului, având drept consecință o creştere a concentrației intracelulare de Na^+. Aceste tulburări ar putea fi de origine genetică şi astfel, constituie markeri de risc pentru HTA, pentru că ele există în mod egal la copiii normotensivi ai părinților hipertensivi. Aceste tulburări sunt reprezentate de:

- creştere a permeabilității pasive la sodiu
- creştere a schimbului Na^+/Ca^+
- creştere a activității de antiport Na^+/H^+
- scădere a activității pompei Na^+/K^+ ATP-ază, care scoate 3 ioni Na^+ din celulă la schimb cu 2 ioni de K^+ extracelulare.

D. Defect global de membrană

Alți autori au postulat existența în HTAe a unui defect de membrană global. Într-adevăr, la nivelul hematiilor de la pacienții hipertensivi au fost puse în evidență, pe lângă mai multe anomalii de transport al ionilor Na^+, K^+, H^+ şi o diminuare a legării calciului de membrană, precum şi o creştere a vâscozității membranre. O mare parte din aceste anomalii ar putea fi explicată printr-o alterare primitivă a fosfolipidelor din stratul intern al membranei, care participă la legarea membranară a calciului intracelular şi constituie un element esențial de activare a pompei de sodiu.

IV. Tulburările de vasomotricitate dependente de endoteliu şi HTAe

- Vasodilatația dependentă de endoteliu şi HTAe

O hipertensiune arterială acută şi severă poate cauza alterări endoteliale. HTA acută aboleşte vasodilatația dependentă de endoteliu.

- Vasoconstricția endoteliu-dependentă şi HTAe

Vasoconstricția endoteliu-dependentă este în mod principal stimulată, în afara factorilor fizici, cum ar fi întinderea, dar şi chimici, cum ar fi anoxia.

Disfuncția celulei endoteliale în hipertensiune ar presupune: hipertensiunea este asociată cu o formare crescută de PGH2, pe când modificările producției de endotelină sunt controversate. Formarea de NO şi răspunsul fibrelor musculare la NO sunt de altfel, diminuate. Rezultă un dezechilibru între NO şi EDCF, care ar explica creşterea rezistenței periferice.

V. Tulburări ale metabolismului ionilor K^+, Ca^{2+} Mg^{2+}

- Rolul K^+ şi HTAe

  Cele mai importante efecte ale K sunt:
  - Vasodilatație arteriolară, prin stimularea pompei Na^+/K^+ATPază
  - Hipovolemie printr-un efect natriudiuretic direct
  - Creşte sensibilității baroreceptorilor la normotensivi şi scăderea nivelelor circulante de noradrenalină Scăderea secreției de renină
- Rolul calciului în HTAe

O dezordine în homeostazia extracelulară a calciului poate să fie implicată de către geneza HTAe şi să antreneze secundar anomaliile calciului intracelular deja arătate. Scăderea Ca^{2+} extracelular ar putea interveni în:

  - tulburarea permebilității membranei celulare pentru Ca^{2+}
  - tulburarea transportului şi stocajului intracelular de Ca^{2+}

- Rolul magneziului în HTAe

Este bine stabilit că Mg^{2+} este implicat în reactivitatea musculaturii netede vasculare: reducerea concentrației extracelulare în magneziu provoacă o vasoconstricție şi potențează efectul presor al angiotensinei II şi noradrenalină.

VI. Hiperinsulinismul, insulinorezistența şi HTAe

Asocierea epidemiologică între hipertensiunea arterială, obezitate, intoleranță la glucide şi hiperinsulinismul legat de o insulinorezistență, a condus la întrebarea asupra raportului de cauzalitate între HTAe şi hiperinsulinism.

Date recente clinice şi experimentale sugerează că hiperinsulinismul ar putea preceda o HTAe. Corecția hiperinsulinismului prin scăderea greutății corporale antrenează o scădere a presiunii arteriale. Mecanismul prin care hiperinsulinismul ar reduce HTA este următorul: mai întâi, factorii genetici şi de

mediu conduc la insulinorezistență. Această insulinorezistență afectează în mod exclusiv muşchiul, ficatul şi țesutul adipos şi selectiv, metabolismul nonoxidativ al glucozei (glicogenogeneza), antrenează în hiperinsulinism reacțional care are ca consecințe:

- o alterare a peretelui vaselor (rarefacție vasculară musculară)
- o hiperactivitate simpatică
- o retenție de Na+ secundară tulburării antiportului Na^+/H^+ şi a Na+/K+ ATPază

VII. Modificări structurale ale peretelui vascular

HTA este caracterizată prin două tipuri de modificări structurale ale rețetei vasculare având consecințe hemodinamice rarefacția microvaselor şi mai ales îngroşarea mediei peretelui arterial şi arteriolar. Aceste modificări sunt datorate u creşterii volumului celulelor musculaturii netede (hipertrofie) şi/sau creşterii numărului lor (hiperplazie), conjugată cu creşterea matricei de colagen extracelulară.

Această îngroşare parietală joacă un rol preponderent în menținerea unei rezistențe periferice crescute pentru că, contribuie la diminuarea bazală a lumenului vaselor şi la creşterea reactivității la stimuli vasoconstrictori.

Aceste schimbări par să rezulte atât din hiperactivitatea simpatică şi/sau a sistemului renină angiotensină, cât şi dintr-o anomalie vasculară genetică, cu toate că amândouă au fost în mod egal observate, dar poate la un grad mai mic, în HTA secundară.

HTA SECUNDARĂ

HTA secundară este un simptom în cadrul tabloului clinic al maladiei de bază. Este forma de hipertensiune în care datele clinice sau de laborator pot decela cauza. Pe măsură ce noile metode de investigații vor evidenția o cauză bine definită, o parte din cazurile de hipertensiune esențială vor trece în categoria hipertensiunii secundare. Există numeroase afecțiuni în care hipertensiunea apare ca un simptom, cel mai frecvent în afecțiunile renale, endocrine sau ca urmare administrării de contraceptive.

Incidența HTA secundare în raport cu totalul HTA, apreciată pe mari studii epidemiologice, este estimată ca fiind în medie de 10-17%.

Clasificarea HTA secundare după criteriul etiologic:

A. HTA de cauză renală:

1. HTA renoparenchimatoasă – în: glomerulonefrita difuză acută, glomerulonefrite cronice, pielonefrita cronică, rinichi polichistic, rinichi mic unilateral, hidronefroza, tuberculoza renală, etc.

2. HTA renovasculară – în: stenoza ateromatoasă a arterei renale, displazie fibromusculară a arterei renale, compresii extrinseci, embolii şi tromboze ale vaselor renale, etc.

B. HTA de cauză endocrină:
   1. Suprarenaliană: feocromocitom, hiperaldosteronism primar (boala Conn), sindrom Cushing
   2. Alte endocrinopatii: acromegalie, hipertiroidie.

C. HTA de cauză medicamentoasă:
   1. Abuz de contraceptive orale pe bază de estrogeni.

D. HTA de cauză cardiovasculară:
   1. Coarctația de aortă
   2. Insuficiența aortică
   3. Fistule arteriovenoase
   4. Sindroame hiperkinetice de diferite cauze
   5. Blocuri atrioventriculare de grad înalt

E. HTA de cauză neurologică
   1. Creşterea presiunii intracraniene în tumori, encefalite.

A. HTA DE CAUZĂ RENALĂ

1. HTA renoparenchimatoasă (renoprivă)

Nefropatiile bilaterale acute sau cronice reprezintă cauza cea mai frecventă a HTA secundare, responsabile de apariția HTA la 2-4% din totalul bolnavilor hipertensivi.

De obicei, odată cu scăderea progresivă a ratei filtrării glomerulare, HTA devine mai frecventă şi mai severă, contribuind suplimentar la deteriorarea funcțională renală.

Nefropatiile parenchimatoase produc HTA prin mecanisme patogenice comune, cu mici particularități în funcție de tipul nefropatiei.

- Expansiunea volemică (prin retenție de sare şi apă) reprezintă un mecanism hipertensiv principal în glomerulonetrita difuză acută (GNDA), în IRC în stadiul uremic, în IRA oligurică şi la bolnavii dializați.
- Scăderea sintezei de substanțe vasodilatatoare de către rinichi (prostaglandine, kinine) şi alterarea echilibrului dintre factorii presori şi cei depresori renali reprezintă un mecanism hipertensiv important în nefropatiile însoțite de distrucții masive de parenchim renal.
- Producerea unor substanțe presoare, altele decât renina şi scăderea inactivării substanțelor vasopresoare.

– În majoritatea nefropatiilor parenchimatoase ischemia renală reprezintă un alt mecanism patogenic important; compresiuni extrinseci ale vaselor intrarenale în boala rinichiului polichistic.

În majoritatea acestor situații, ca şi în alte nefropatii, activarea sistemului renină – angiotensină este mecanismul hipertensiv important.

2. HTA renovasculară

HTA renovasculară este una dintre cele mai importante cauze de HTA secundară; frecvența sa variază în diferite statistici între 1-5% din populația hipertensivă.

Mecanismul principal constă în apariția hipoirigației prin scăderea perfuziei renale ceea ce duce secundar la activarea **sistemului renină-angiotensină II-aldosteron** (Fig. 39).

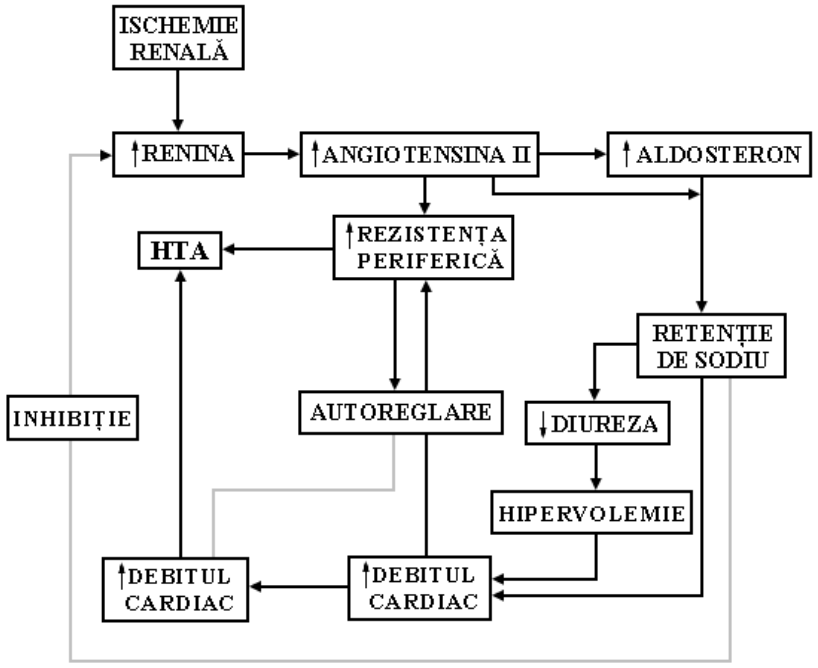


Fig. 39. **Mecanismul HTA renovasculare**

Angiotensina II are următoarele efecte farmacodinamice:

- Creşte RP prin vasoconstricție arteriolară (de 5-10 ori mai activă decât adrenalina)

- Creşte DC prin hipervolemie produsă de reducerea natriurezei, efectul dipsogen şi efectul inotrop pozitiv
- Stimulează secreția de aldosteron, prin aceasta crescând retenția de Na^+ şi conținutul de Na^+ al peretelui vascular

Există 2 cauze mai frecvente de reducere a irigației renale urmate de hipertensiune secundară:

- Ateroscleroza arterei renale este prezentă în aproximativ 2/3 din totalul HTA renovasculare şi afectează preponderent 1/3 proximală a trunchiului arterei renale. Leziunile sunt adesea excentrice şi se pot complica cu dilatații poststenotice. Leziunea este mai frecventă la bărbații vârstnici, în special în contextul unei ateroscleroze generale.
- A doua cauză, ca frecvență, în special la femei, este fibrodisplazia arterei renale, la persoane între 25-40 ani. Această anomalie este localizată în special în 2/3 distale ale arterei renale.

Ceilalți factori etiologici, tromboze, embolii ale arterei renale, compresiuni extrinseci ale arterei renale, coarctația aortei abdominale sunt cauze de excepție ale HTA renovasculare.

B. HTA DE CAUZĂ ENDOCRINĂ

HTA endocrină este relativ rară şi apare în contextul afecțiunilor glandei suprarenale, care interesează corticosuprarenala sau medulosuprarenala.

Corticosuprarenala (CSR)

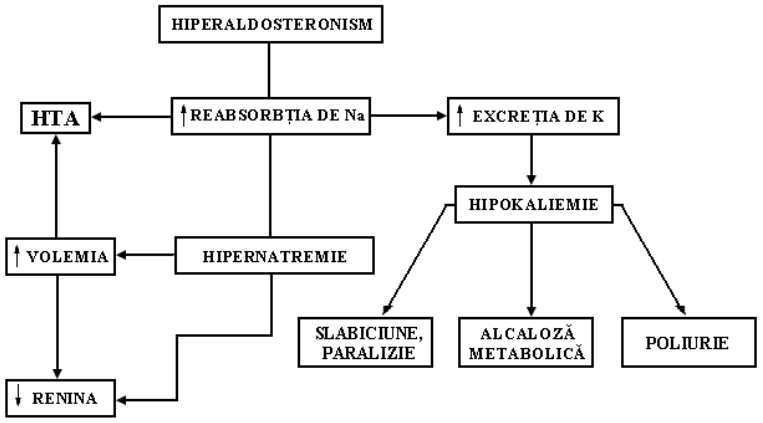


Fig. 40. **Fiziopatologia HTA şi a altor modificări în hiperaldosteronismul primar (sindromul Conn)**

Hiperaldosteronismul primar (sindromul Conn) este frecvent consecința unui adenom benign, solitar, sau a hiperplaziei difuză a zonei glomerulare a CSR; boala poate fi congenitală sau dobândită. hiperaldosteronismul determină retenția de sodiu şi apă şi astfel creşterea volemiei şi a debitului cardiac. Concomitent cu retenția de sodiu, creşte eliminarea de potasiu, astfel se instalează o hipopotasiemie (mai puțin de 3,2 mEq/l), element important de diagnostic (Fig. 40).

Hiperplazia corticosuprarenală (CSR) – sindromul Cushing se caracterizează prin hipersecreție de corticosteroizi şi aldosteron. Mecanismele patogenice implicate în apariția HTA sunt multiple, cele mai importante fiind:

- Retenția hidrosalină determinată de cortizolul (care are efecte aldosteron-like) aflat în exces, ca şi de mineralocorticoizi (dezoxicorticosteron sau aldosteron) secretați de asemenea în cantități mai mari. Retenția hidrosalină creşte volemia şi DC. (HTA sistolică)
- Hiperactivitatea sistemului renină-angiotensină, cortizolul stimulând sinteza hepatică de angiotensinogen.
- Creşterea activității sistemului nervos simpstic şi a reactivității vasculare la sistemele presoare.

Hipersecreția de mineralocorticoizi poate apare şi în carcinomul de CSR, ca şi în metastaze ale altor cancere (bronşic, prostată) localizate în CSR.

Medulosuprarenala (MSR)

Feocromocitomul este o tumoră mică care în 90% din cazuri se dezvoltă la nivelul medulosuprarenalei, în 10% este bilaterală şi în 10% malignă. Uneori se dezvoltă extramedular, pe seama celulelor cromafine ale țesutului simpato-adrenal al abdomenului.

Catecolaminele secretate în exces se eliberează intermitent sau continuu, provocând semne clinice adrenergice şi HTA paroxistică sau permanentă. În timpul crizei 60% dintre pacienți prezintă hiperglicemie şi glucozurie.

Secreția predominantă de adrenalină (acționează pe receptori alfa şi beta) provoacă creşterea TA sistolice prin creşterea DC şi tahicardie; alte semne clinice: transpirații, emoții, teamă. Noradrenalina (acționează pe alfa receptori) provoacă creşterea TA diastolice prin vasoconstricție periferică şi mai puțin HTA sistolică, fiind de asemenea mai slab exprimate tahicardia, palpitațiile şi anxietatea.

C. HTA de cauză medicamentoasă – datorată contraceptivelor orale (CO)

Reprezintă cea mai frecventă cauză de HTA secundară şi rezultă din acțiunea estrogenilor conținuți în CO Estrogenii din CO, stimulează sinteza hepatică de angiotensinogen, ceea ce favorizează creşterea formării de angiotensină II şi secundar de aldosteron; acestea au fost găsite crescute la femeile cu HTA, care folosesc CO. S-a emis de asemenea ipoteza că estrogenii stimulează formarea receptorilor pentru cuplarea angiotensinei la nivelul pereților vasculari. În mecanismul de producere pare implicat sistemul renină-angiotensină-aldosteron, care acționează atât prin hipervolemie (aldosteron), cât şi prin vasoconstricție (angiotensină).

Apariția HTA numai la unele femei s-ar explica prin:

- Creşterea sensibilității vasculare la angiotensină II;
- Preexistența unor afectări renale inaparente;
- Factori familiali (50% au HTA între rudele apropiate);
- Vârsta – HTA predomină evident după 35 ani;
- Obezitatea.

Unii autori au sugerat că CO nu fac decât să pună în evidență pacienți cu HTA esențială.

Efectele HTA (esențială sau secundară)

Efectele HTA sunt dăunătoare prin complicațiile sale:

1. Supraîncărcarea activității cordului . Solicitarea permanentă a activității ventriculului stâng pentru a învinge rezistența determinată de HTA, provoacă cu timpul hipertrofia cu creşterea greutății cordului, de la 250-300 g cât este normal, la peste 400-500g.

Deoarece hipertrofia nu se însoțeşte şi de o mai bună aprovizionare cu sânge a cordului, rezultă ischemia miocardului, care devine progresiv mai severă, pe măsură ce HTA se accentuează şi/sau nu este tratată corespunzător.

Ischemia este agravată şi de fenomenele de *ateroscleroză de la nivelul coronarelor*, ca urmare a persistenței HTA. În final, se produce o discordanță între solicitarea activității cardiace şi posibilitatea satisfacerii necesităților metabolice printr-un aport crescut de oxigen, ceea ce duce la angor pectoris, infarct miocardic şi insuficiență cardiacă (Fig. 40).

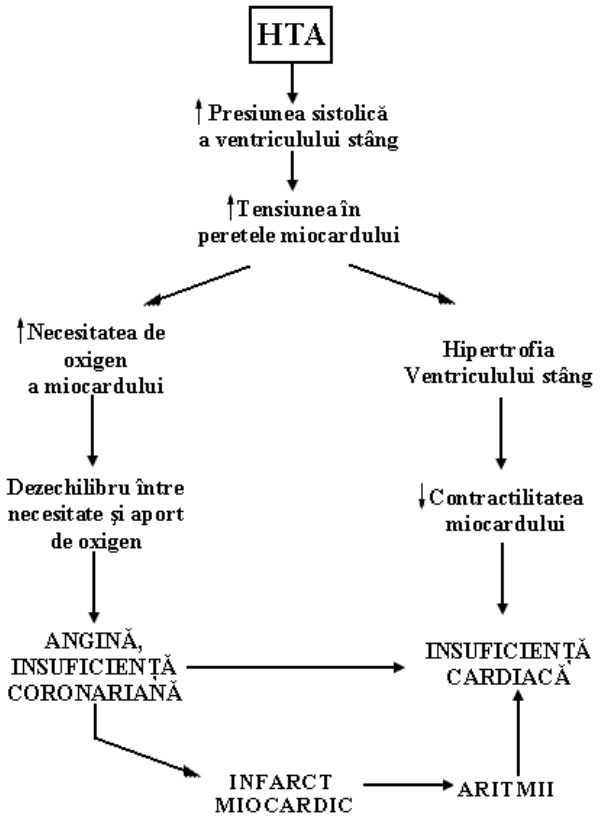


Fig. 40. **Efectele adverse ale HTA asupra cordului**

2. Accelerarea procesului de scleroză la nivelul diferitelor teritorii vasculare şi în special renal, cardiac, cerebral şi retinian; în evoluție pot apare tromboze şi rupturi ale peretelui vascular cu hemoragii.

Disfuncțiile SNC se manifestă precoce la pacienții cu HTA: cefalee occipitală, cel mai frecvent matinală, vertij, fosfene, acufene, chiar sincope. Cele mai grave tulburări rezultă în urma procesului de scleroză a vaselor cerebrale sau hemoragiei acestor vase.

Ischemia (infarctul) cerebrală este secundară intensificării procesului de ateroscleroză care se observă la pacienții hipertensivi. Hemoragia cerebrală este consecința atât a creşterii TA, cât şi a dezvoltării de microanevrisme vasculare cerebrale; astfel se explică de ce asocierea HTA cu hemoragia cerebrală este mai puțin gravă uneori decât asocierea cu infarctul cerebral.

3. Efectele renale sunt cel mai frecvent rezultatul leziunilor aterosclerotice a arteriolelor aferente, eferente şi a capilarelor glomerulare. Astfel se produc

scăderea filtrării glomerulare şi disfuncţii tubulare, proteinurie şi hematurie microscopică şi în final insuficienţă renală.

4. Modificările vaselor retiniene trebuie urmărite prin examene oftalmologice repetate. Se evidenţiază spasme arteriolare, edem al papilei, arii întunecate ale retinei ca urmare a hemoragiilor arterelor mici şi arii foarte luminoase care reprezintă exudarea proteinelor în ţesuturile din jur. Aceste leziuni retiniene produc adesea scotoame, vedere voalată şi chiar orbire.

În HTA, ruperea peretelui vascular determină manifestări sub formă de epistaxis, hemoptizie şi metroragii.

FIZIOPATOLOGIA HIPOTENSIUNII ARTERIALE (hTA)

Definiţie: Definirea nivelului tensional sub care se poate vorbi de hipotensiune arterială (hTA) constituie obiect de discuţie. În mod convenţional se poate totuşi conchide că o scădere a TA sistolice sub 100 mm Hg şi a TA diastolice sub 60 mm Hg defineşte la adult hipotensiunea arterială. În mod practic orice persoană care prezintă tensiunea sistolică mai mică cu 30-40 mm Hg faţă de tensiunea normală funcţie de vârstă, sex, rasă, chiar fără tulburări subiective, este considerată hipotensivă. De aceea, se consideră drept "adevărată" hipotensiunea arterială ca boală, doar atunci când subiecţii care au asemenea valori scăzute, prezintă scăderi a irigaţiei organelor vitale: creier, cord, rinichi.

Tabloul clinic variază în raport cu: cauza hTA, valorile tensionale anterioare, modul de instalare (rapid/lent), necesităţile metabolice tisulare (crescute în hipertiroidie) şi maladiile preexistente sau coexistente.

Caracteristic oricărei forme de hipotensiune este dezechilibrul dintre conţinut (volm sanguin – volemia) şi conţinător (sistemul vascular).

Clasificarea formelor de hTA în raport cu mecanismele etiopatogenice:

Se deosebesc următoarele forme de hipotensiune arterială:

- esenţială (primară, idiopatică); expresia unei tulburări circulatorii de reglare, pe fond constituţional
- secundară (simptomatică); expresia unei tulburări cardiovascualre, endocrine, neurogene identificabile.
- ortostatică, care apare numai la trecerea în poziţie verticală

Mecanismul patogenic al hipotensiunii arteriale esenţiale nu este încă elucidat. Se poate întâlni hTA la persoane cu tip constituţional astenic (leptosom), cu predominenţă parasimpatică şi la care de fapt această situaţie nu este considerată o boală ci o caracteristică constituţională. Reflexel adaptative circulatorii sunt normale, dar nivelul de reglare este mai coborât faţă de normal.

Tulburarea mecanismelor baroreceptoare cu hiperreflectivitate sinocarotidiană – boala sinusului carotidian determină bradicardie importantă.

hTA secundară este considerată un simptom în cadrul unei maladii. Principalul mecanism constă în scăderea debitului cardiac şi/sau micşorarea rezistenței în sistemul vascular (vasodilatație).

a) hipotensiuni cardiovasculare

- stenoza aortică, stenoza mitrală: adaptarea deficientă în ortostatism, prin scăderea volumului bătaie
- insuficiența ventriculară stângă

b) hipotensiuni endocrine

- boala Addison (insuficiență corticosuprarenală cronică); pierdere de sodiu şi apă (lipsă de aldosteron) şi micşorarea acțiunii vasoconstrictive a noradrenalinei (lipsa glucocorticoiziloz)
- hipotiroidism : scăderea debitului şi volumului sanguin
- hiperparatiroidism: scăderea volumului intravascular prin poliurie (hipercalciurie)

c) hipotensiuni neurogene

- sindromul Shy-Dräger: lipsa/reducerea reacției simpatico-adrenergice (vasoconstrictorii) în ortostatism
- boli neurologice: neuropatia diabetică, neuroecefalopatia alcoolică
- sindromul Riley-Day; disfuncție ereditară a sistmului nervos vegetativ, cu tulburări severe, în special în sinteza catecolaminelor.
- reacția vago-vasală (leşin): dereglare vegetativă, cu activarea centrală a fibrelor vasodilatatorii simpatice, concomitent cu creşterea tonusului

Hipotensiunea ortostatică

În condiții fiziologice, la trecerea din poziția orizontală la cea verticală, sub influența gravitației, aproximativ 600 ml de sânge se deplasează spre părțile declive ale corpului. Echilibrul hemodinamic astfel tulburat durează foarte puțin intervenind imediat, la câteva secunde, o serie de mecanisme compensatorii:

- vasoconstricție reflexă arteriolară, condusă prin baroreceptorii din sinusul carotidian şi arcul aortic, expresie a unei hiperactivități simpatice
- venoconstricție produsă prin creşterea tonusului venomotor
- factori mecanici: accelerarea inimii; intervenția pompei musculare periferice de la membrele inferioare, ca şi a sistemului valvular venos; scăderea presiunii intratoracie, cu facilitatea golirii rezervorului sanguin intratoracal.

Toate acestea favorizează reîntoarcerea venoasă la inima dreaptă. Din punct de vedere umoral, nivelul catecolaminelor ortostatice creşte în ortostatism.

Absența sau răspunsul inadecvat al acestor mecanisme compensatorii, autonome şi umorale (în special reflexele vasopresorii) duc la o adaptare circulatorie defectuoasă şi explică tulburările ce caracterizează hipotensiunea ortostatică: scăderea bruscă a presiunii arteriale, acumularea de sânge în venele membrelor inferioare, scăderea debitului cardiac şi a celui cerebral, ducând uneori la sincopă.

Pot fi descrise 3 mecanisme patogenice:

- scăderea, absolută sau relativă, a volumului intravascular
- rezistența la acțiunile cardiovasculare ale noradrenalinei
- defect, aferent sau eferent, al arcului reflex simpatic.

Pornind de la aceste considerente, se deosebesc două forme de hipotensiune ortostatică:

A. Prin reducerea volumului intravascular şi răspuns exagerat la noradrenalină
   - Reducerea volumului intravascular
     - hemoragie
     - anemie cronică severă
     - deficiență de aldosteron
   - Rezistența la noradrenalina eliberată
     - depleție de sodiu
     - deficiență de glucocorticoizi
     - medicamente vasodilatatoare

B. Prin leziuni aferente şi eferente ale arcului reflex nervos şi răspuns diminuat sau absent la noradrenalină în ortostatism.
   - primară
     - disfuncție autonomă primară: hipotensiune idiopatică, hipotensiune ortostatică idiopatică cu deficit neurologic (sindromul Shy- Dräger)
     - disautonomia familială (sindromul Riley-Day)
   - secundară
     - leziuni centrale: accidente vasculare, encefalopatii tonice/ nutriționale, neoplazii, infecții
     - leziuni ale măduvei spinării: secțiune cervicală, leziune prin tumoră, tabes dorsal
     - leziuni ale nervilor periferici: neuropatia adrenergică, diabetică, alcoolism

Capitolul 15.

FIZIOPATOLOGIA CARDIOPATIEI ISCHEMICE

Cordul reprezintă 0,5% din greutatea corpului iar debitul coronar reprezintă 4% din debitul ventricolului stâng. Prin urmare, irigația miocardului este de 8 ori mai bogată pe unitate de țesut decât în restul organismului. Extracția O_2 din sânge, pentru miocard ca şi pentru muşchiul scheletic în activitate, este de 71% din cantitatea de oxigen din sângele arterial față de numai 22% cât este extracția pentru restul țesuturilor. De aici rezultă importanța deosebit de mare a unor coronare normale. Reducerea lumenului la 50% generează tulburări metabolice iar la 35%-20% determină apariția durerii anginoase în repaus şi în timpul nopții.

Cardiopatia ischemică desemnează un asamblu de tulburări cardiace acute şi cronice al căror substrat funcțional este reprezentat de un proces de insuficiență coronariană. Noțiunea fiziopatologică de insuficiență coronariană defineşte situațiile în care se produce o discordanță între necesitățile de oxigen ale miocardului şi posibilitățile rețelei arteriale coronariene de a le satisface. Alte sinonime ale acestei stări patologice sunt: *insuficiență coronariană*, *cardiopatie coronariană* *aterosclerotică* ori *boală coronariană*. Se preferă termenul de C.I.

Definiția (OMS): cardiopatia ischemică este o afecțiune cardiacă acută sau/şi cronică, ce rezultă din reducerea sau întreruperea aportului sanguin la miocard, în asociere cu procesele patologice din sistemul coronar. C.I. reprezintă peste 50% din cauzele de mortalitate iar frecvența sa este într-o continuă creştere începând cu al 2-lea deceniu al secolului 20, ca urmare a:

- unei creşteri "aparente" prin folosirea de rutină a înregistrării EKG dar şi printr-o
- creştere "reală" în legătură directă cu factorii de mediu, alimentație rafinată şi concentrată (creşterea caloriilor), stresul psihic şi ritmul vieții moderne.

Insuficiența coronariană se poate produce prin leziuni ale arterelor coronariene care diminuă irigarea miocardului, prin modificări ale metabolismului miocardic care necesită un consum crescut de oxigen sau prin combinația acestor două mecanisme principale.

Se pot diferenția două mari categorii de cardiopatii ischemice din punct de vedere clinic (1962):

1. Cardiopatia ischemică **dureroasă** care se manifestă prin:
   - angină pectorală,
   - infarct miocardic acut,
   - sindroame intermediare;
2. Cardiopatia ischemică **nedureroasă** care se manifestă prin:
   - forme clinice *asimptomatice* (numai cu modificări EKG),
   - forme clinice *nespecifice* (moarte subită cardiacă, tulburări de ritm şi de conducere, insuficiență cardiacă).

Manifestările nedureroase ale cardiopatiei ischemice realizează de fapt o miocardiopatie ischemică, în timp ce formele dureroase prezintă o manifestare clinică caracteristică: durerea precordială de tip anginos care conferă un caracter specific bolilor coronariene, de aceea frecvent sub termenul de cardiopatie ischemică se înțeleg formele dureroase de manifestare.

În prezent, este folosită în clinică, clasificarea O.M.S. 1979, în raport cu forma de manifestare:

1.Moarte subită (naturală, cu excepția accidentelor, sinuciderilor şi omucidelor) – "medically unattended deaths". Este moartea produsă instantaneu sau într-un interval de sub 24 ore de la debutul simptomelor sau semnelor acute de boală. Infarctul miocardic acut ocupă 3/5 – 3/4 dintre cauzele morții subite.

2. Angină pectorală (forma dureroasă cel mai frecvent întâlnită):
   - angina pectorală de efort (de novo, stabilă, agravată),
   - angina pectorală spontană (de repaus, de decubit, de tip Prinzmetal),
   - angina pectorală instabilă,
   - angina pectorală intricată (cu boala ulceroasă, litiaza biliară, hernia diafragnmatică).
3. Infarctul miocardic (acut şi vechi-sechelă),
4. Insuficiența cardiacă şi
5. Aritmii

După cum se poate observa, diagnosticul de cardiopatie ischemică este numai un *diagnostic de etapă*, după care urmează stabilirea tipului şi formei clinice.

Angorul nocturn poate fi produs de creşterea întoarcerii venoase care duce la creşterea presarcinei, la creşterea presiunii intramurale. De asemenea, noaptea, scade tensiunea arterială, scade debitul coronarian, apar vise, coşmaruri, care prin intermediul unor factori umorali declanşează criza anginoasă.

În condiţii fiziologice există o mare diferenţă între fluxul coronarian în condiţii bazale şi fluxul coronarian în condiţiile unor necesităţi nutritive miocardice maximale, diferenţa dintre aceste două valori extreme constituind rezerva coronariană. În cazurile în care rezerva coronariană este atât de scăzută încât fluxul coronarian este adecvat numai pentru necesităţile miocardice obişnuite, orice creştere a consumului de oxigen provoacă hipoxie sau anoxie miocardică cu răsunet clinic, electrocardiografic şi morfologic.

Ischemia cardiacă este expresia unui dezechilibru între aport şi consumul de oxigen, la nivelul miocardului. Extracţia de oxigen la nivel miocardic este practic maximală în repaus şi dependentă de fluxul coronarian, care permite modularea aportului. O modificare a acestui flux, secundar unor stenoze sau unui spasm coronarian va genera ischemie.

Sub aspect fiziologic, parametrii principali care controlează consumul miocardic de oxigen sunt:

- frecvenţa cardiacă;
- contractilitatea;
- tensiunea parietală (wall stressul sistolic)

Frecvenţa cardiacă creşte consumul miocardic de oxigen (MVO_2) prin creşterea numărului de solicitări/unitatea de timp, dar şi prin creşterea contractilităţii, secundară creşterii frecvenţei cardiace.

Contractilitatea este un alt determinant major al MVO_2, definită în practică prin variaţia presiunii intraventriculare în unitatea de timp.

Tensiunea parietală (wall stressul sistolic) se exprimă ca forţa pe unitatea de suprafaţă (g/cm^2), fiind direct proporţională cu grosimea pereţilor ventriculari (legea lui Laplace).

În condiţii normale presiunea sistolică aortică este egală cu presiunea sistolică intraventriculară, astfel încât presiunea arterială sistolică este utilizată ca index al wall stressului ventricular sistolic.

Presiunea intraventriculară în sistolă este direct proporţională cu postsarcina iar raza ventriculară este direct proporţională cu presarcina, astfel încât tensiunea parietală depinde atât de postsarcină cât şi de presarcină, rolul dominant revenind însă postsarcinii.

În afara anoxiei, mecanismul care declanşează criza anginoasă mai depinde şi de alți factori, a căror participare este dovedită de o serie de observații clinice şi de studii experimentale. Printre aceşti factori pe primul plan se situează spasmul coronarian, confirmat de arteriogramele coronariene. Este cunoscut faptul că o serie de factori spasmogeni ca: frigul, emoțiile etc, pot provoca constricția coronariană temporară. Prin spasm coronarian se încearcă să se explice morțile subite din angor în care la nivelul coronarelor nu se găsesc leziuni evidente, precum şi apariția crizelor anginoase care apar în repaus. S-a demonstrat şi existența unei secreții crescute de catecolamine, care măreşte necesitățile de oxigen ale miocardului, antrenând sau accentuând o hipoxie preexistentă.

S-au descris şi unele forme de "angor metabolic", printr-un defect de utilizare a substratului (anemii, deficit de lactico-dehidrogenază).

ETIOPATOGENIA CARDIOPATIEI ISCHEMICE

În ischemia miocardică, pe lângă o aprovizionare tisulară insuficientă cu oxigen, este incriminată şi o tulburare în eliminarea metaboliților, produşi în condițiile unui metabolism celular modificat. Ischemia miocardică se instalează consecutiv dezechilibrul dintre aportul şi consumul de oxigen al miocardului (Fig. 41).

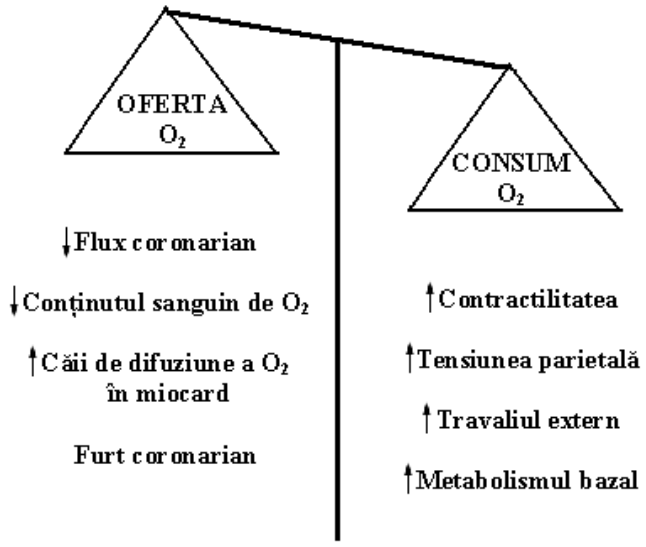


Fig. 41. **Mecanismele dezechilibrului dintre aportul şi consumul de oxigen**

A. *Factorii care scad aportul de oxigen la miocard* (scăderea perfuziei coronariene prin):

- modificări anatomice ale vaselor coronariene
- factori funcționali şi asocierea lor

1. Modificări anatomice:

➤ ATS reprezintă 95 % dintre cauze (la nivelul trunchiurilor principale subepicardice) dar s-au descris cazuri cu coronare "permeabile". Apare fenomenul de *furt* arterial (devierea fluxului sanguin din zona ischemică către zone normale.

Datorită marii rezerve coronariene, stenozele care reduc diametrul coronarian cu mai puțin de 50 % permit un debit de repaus normal şi o creştere normală a debitului coronarian în cursul efortului, iar ischemia miocardică este absentă. Când gradul stenozei atinge 50 – 80 %, debitul coronarian de repaus este menținut dar la niveluri submaximale de efort apare ischemia miocardică.

Când gradul stenozei este peste 80 %, rezerva coronariană este aproape complet epuizată. La o reducere însemnată a lumenului coronarian (circa 90 – 95 %) ischemia miocardică este prezentă şi în repaus, ajungându-se de cele mai multe ori la apariția necrozei miocardice. Majoritatea stenozelor coronariene sunt excentrice, prezentând intactă o porțiune a circumferinței arteriale, zonă supusă unor influențe vasodilatatoare sau vasoconstrictoare cu vasospasm coronarian şi cu agravarea consecutivă a gradului stenozei şi a ischemiei în teritoriul arondat.

➤Coronarite infecțioase: scarlatină, difterie, febră tifoidă, gripă, endocardite bacteriene

➤ Embolii coronariene: tromboze, endocardite bacteriene

➤ Procese lezionale variate: trombangeită obliterantă (boala Burger), periarterită nodoasă (prin îngroşarea pereților vasculari sau trombi)

➤ Anevrism disecant coronarian

➤ Anomalii coronariene: comunicări anormale cu zone în care presiunea este mai joasă (sinusul coronarian, artera pulmonară)

➤ Obliterarea ostiilor coronariene (sifilis şi ATS aortică)

➤ Afectarea vaselor mici coronariene intramiocardice

➤ Participarea arteriolelor în producerea necrozei miocardice (reducerea diametrului între 0,1 – 1 mm)

Consecința perturbării microcirculației sunt perturbări reologice cu sludge patologic (agregarea intraarteriolară a hematiilor), cu rol trombogen. Aceeaşi zonă de ischemie miocardică poate fi produsă printr-o ocluzie unică a unei artere coronare mari sau a ramificațiilor sale periferice după o "ploaie" de microembolii sau tromboze.

Distribuția anatomică clarifică modul în care mecanica ventriculară alterează fluxul sanguin coronarian. Sunt foarte mult afectate prin compresie ramurile subendocardice, apoi cele intramurale şi numai într-o mică măsură arteriolele subepicardice. Afectarea acestui flux poate deveni un factor critic în apariția ischemiei acute miocardice, sau transformarea acesteia într-un infarct de miocard, care poate evolua spre moarte subită prin declanşarea unei aritmii (Fig. 42).

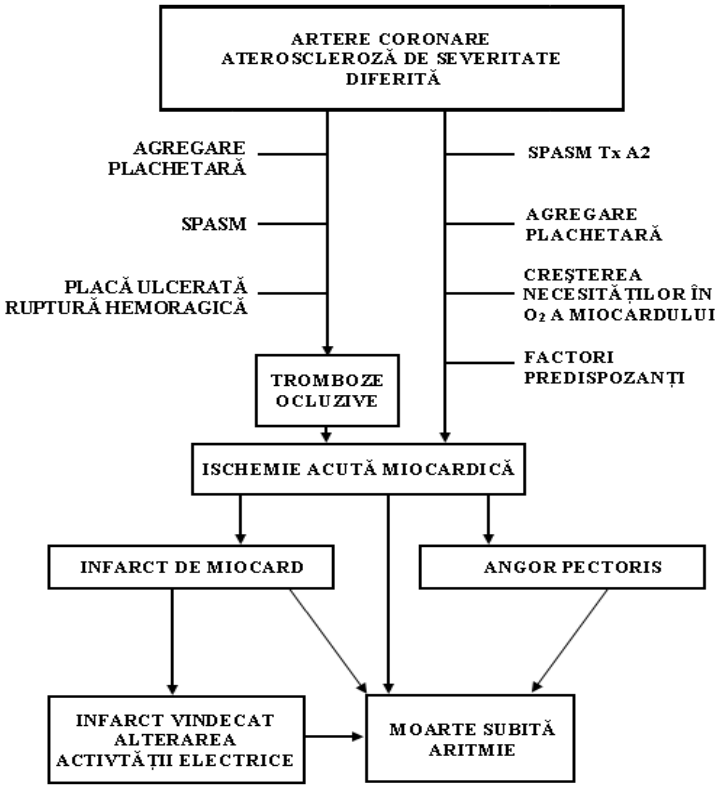


Fig. 42. **Efectele aterosclerozei coronariene**

2. Factori funcționali (acționează în mod tranzitoriu sau permanent)

➢ spasmul coronarian (mecanismul nu este bine cunoscut)

- stimularea alfa receptorilor adrenergici
- vasoconstricție coronariană
- în repaus tonus vagal crescut ar permite ipoteza conform căreia spasmul ar declanşa crizele de AP Prinzmetal
- spasmul ar fi implicat şi în AP de efort, infarct, moarte subită

- de cele mai multe ori spasmul apare pe un ATS (obstrucție coronariană fixă) şi mai rar pe coronare indemne (obstrucție coronariană dinamică). Deci cele două mecanisme obstrucție fixă şi dinamică pot acționa izolat dar de cele mai multe ori asociat.

➢ S-a emis ipoteza unei activități anormale a alfa receptorilor sau a unei susceptibilități individuale față de diverşi mediatori umorali (hipoxie, eliberare de adenozină, serotonină, prostaglandine, histamină).

➢ Valvulopatiile:

a) stenoze aortice:
- prin creşterea timpului de ejecție ventriculară
- prin scăderea timpului de scurgere în vasele coronare
- prin hipertrofia VS
- prin scăderea DC
- prin embolii calcare

b) insuficiență aortică:
- scurgerea retrogradă a sângelui coronar în timpul diastolei
- creşterea consumului O_2 prin creşterea presiunii intraparietale miocardice

c) stenoză mitrală:
- scăderea DC
- creşterea volumului telediastolic

➢ hipotensiunea arterială sistemică: colaps, şoc.

➢ hipertensiunea arterială pulmonară:
- distensia AP – dureri toracice
- debit cardiac scăzut

➢ modificări în conținutul în O_2 al sângelui:
- anemii severe: $\uparrow\gamma$ şi $\downarrow$ fluxul coronar
- creşte cantitatea de CO_2 legat de hemoglobină (fumat)

➢ hipoxia de altitudine

B. *<u>Factori care cresc necesitățile miocardului în oxigen:</u>*

- creşterea tensiunii intramiocardice: volum crescut de sânge, masă crescută miocardică, presiune intraventriculară
- factori care cresc postsarcina (HTA)
- factori care $\uparrow\downarrow$starea de contractilitate a miocardului:
  - cu acțiunea inotropă (+): adrenalina, digitalina
  - cu acțiune inotropă (-): propranololul, procainamida
- frecvența cardiacă $\uparrow$ ($\uparrow$ consumul de oxigen prin mărirea contracției, frecvență şi prin scăderea diastolei) - angină pectorală

Durata şi intensitatea durerii sunt proporționale cu durata şi intensitatea hipoxiei miocardice. Gravitatea hipoxiei miocardice depinde de amploarea leziunii coronariene, de rapiditatea cu care se instalează, de sediu şi de prezența unei circulații colaterale (dată fiind existența numeroaselor scurtcircuite arterio-venoase şi arterio-arteriale).

Microscopia electronică relevă alterări mitocondriale în cursul primelor minute de anoxie însă modificările biochimice şi anatomice nu devin ireversibile decât după un timp mai lung (20 minute).

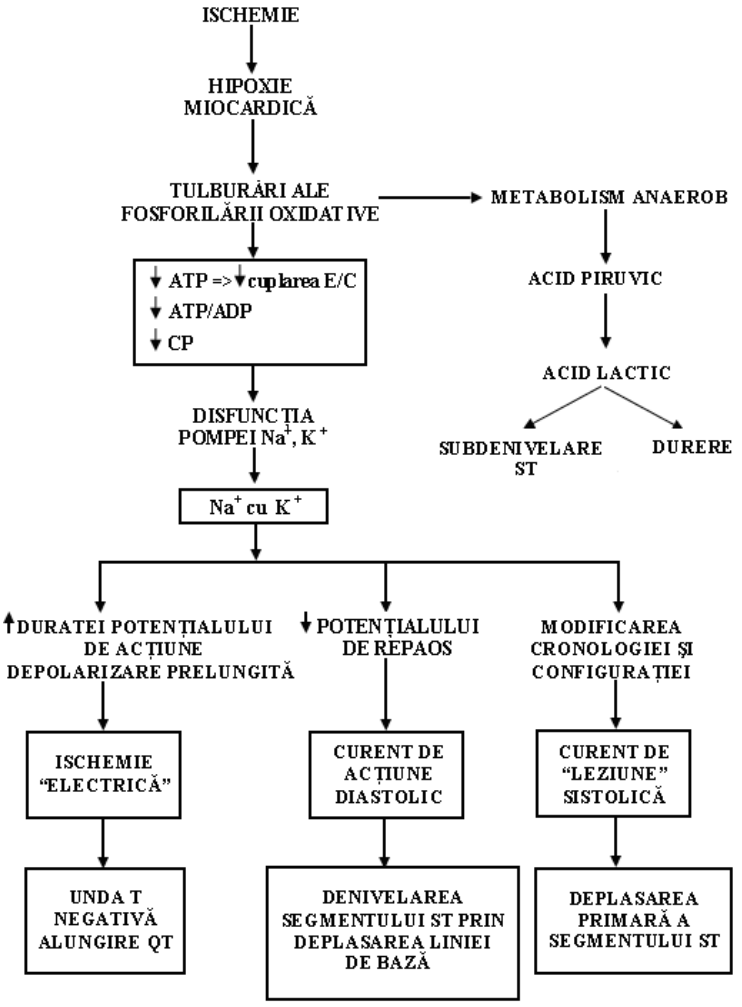


Fig. 43. **Efectele ischemiei miocardice asupra activității electrice a cordului**

Caracterul oxidativ al metabolismului miocardic explică intoleranța acestuia la hipoxia prelungită. Sistarea fluxului sanguin într-o anumită zonă miocardică are ca urmare încetarea rapidă a metabolismului oxidativ mitocondrial şi a fosforilării oxidative, miocardul ischemic menținându-şi numai câteva secunde contractilitatea prin metabolizarea anaerobă a rezervelor locale (Fig. 43).

Consecutiv instalării metabolismului anaerob scad rezervele miocardice de ATP, CF, glicogen, citocromi şi se acumulează acid lactic, ADP, AMP, creatinină, fosfor anorganic, NADH, NADPH, concomitent apărând semne ECG de ischemie, leziune şi necroză. După 30 - 60 minute de la debutul ischemiei, miocardul încetează să se mai contracte atât din cauza epuizării rezervelor energetice celulare, cât şi din cauza că acidul lactic acumulat intracelular inhibă anumite reacții ale glucolizei şi tulbură capacitatea Ca^{2+} de a activa contracția fibrelor miocardice.

Menținerea echilibrului ionic intracelular depinde de energia eliberată de ATP a cărui sinteză necesită un aport permanent de oxigen şi substanțe energogenetice; de aceea anoxia celulară instalată rapid după sistarea fluxului coronarian are ca rezultat o carență energetică care alterează "pompa de Na+ - K+". Consecutiv K+ şi Mg2+ ies din celule în lichidul interstițial şi, în schimb, intră în celule Na+ şi apă.

Prin intensificarea acestor leziuni biochimice celulare se ajunge la leziuni morfopatologice ireversibile şi se constituie zona de necroză miocardică. Distrugerea celulelor miocardice este urmată de apariția în sângele venos în cantitate crescută, o serie de enzime celulare ca: transaminaza – glutamic - oxalacetică (GOT), creatin fosfokinaza (CPK), lacticodehidrogenaza (LDT), beta - dehidroxibutiric dehidro-genaza (SHED).

Cele mai vulnerabile la hipoxie sunt straturile subendocardice ale ventriculului stâng, urmate de zona septului interventricular. Ca o consecință a tulburărilor metabolice, aproape întotdeauna există modificări ECG. În cursul unui acces anginos apar semne de "ischemie subendocardică", de "leziune subendocardică", de ischemie subepicardică şi leziune subepicardică, iar în cursul unui infarct de miocard se asociază şi semne ECG caracteristice de "necroză".

O altă consecință a ischemiei miocardice este ***hiperexcitabilitatea ventriculară*** care stă la originea extrasistolelor, a tahicardiilor paroxistice, a flutterului atrial, a fibrilației ventriculare.

În cursul ischemiei tranzitorii din angina de piept există o diminuare a contractilității miocardice încă din primele minute care succed obstrucției coronariene. Alterarea contractilității poate interesa numai porțiunea ischemică a

miocardului, antrenând o asimetrie de contracție şi scăzând eficacitatea sistolei ventriculare. Hipoxia cardiacă antrenează diminuarea complianței ventriculului şi creşterea presiunilor telediastolice.

Durerea anginoasă, consecința anoxiei, se aseamănă ca patogenie cu cea din claudicația intermitentă. În angina pectorală, durerea apare în cursul anoxiei din cursul efortului muscular, dar dispare repede în repaus.

Scăderea fluxului coronar (normal 250 ml/min) se reflectă asupra metabolsimul cardiac (anaerobioză). Acidoza şi PPS (pain producing substances), metaboliți patologici, catecolaminele, histamina, bradikinina, TxA2, ROS (specii reactive de oxigen) şi citokinele reprezintă stimulul chimic al durerii anginoase. Fibrele nervilor cardiaci aferenți, iritați în cursul ischemiei miocardice, parcurg rețelele simpatice şi ajung în cea mai mare parte, prin ganglionul stelat, la segmentele medulare C8 – D4. Proiecția durerii viscerale în dermatoamele inervate din aceleaşi segmente medulare ca şi organul dureros, face ca durerea coronariană să fie resimțită mai frecvent în jumătatea superioară stângă toracică decât în cea dreaptă şi de-a lungul marginei interne (cubitale) a antebrațului.

Acidoza şi substanțele producătoare de durere (PPS) stimumulează algoreceptorii miocardici (sunt situați perivascular subepicardic la nivelul plexului coronarian).

Excitația dureroasă plecată din miocard se transmite prin ramurile comunicante albe la rădăcinile spinale posterioare ale segmentelor C8 + (D1 – D4) ajungând la coarnele posterioare ale măduvei.

- unde generează *<u>reflexe viscero-senzitive</u>* exprimate prin iradierea durerii în regiunea cervicală, sternală, maxilară (dermataomele HEAD) conform teorii *durerii reflectate a lui Mackenzie*.
- iradierea transmisă în coarnele anterioare produce reflexul viscero-motor –senzația de constricție cardiacă
- Iradierea în tractul lateral declanşează reflexul viscero-simpatic (transpirația, tulburări vasomotorii)
- Prin tractul spino-talamic excitația este transmisă la talamus şi sistemul limbic, iar de aici la cortex – percepția psihică a durerii

Intensitatea durerii depinde de gradul sensibilității la durere a individului.

Sindroamele coronariene dureroase (angina pectorală) pot fi clasificate (OMS 1979) în următoarele entități clinice:

1. *<u>Angină pectorală de efort:</u>*

➢ angină de efort *de novo* (debut < 1 lună)

➢ angină de efort stabilă (debut > 1 lună)

➤ angină de efort agravată (evoluție brusc severă ca frecvență, durată).

Patogenia anginei pectorale de efort:

- fluxul coronarian este adecvat în repaus dar nu poate creşte în condițiile creşterii necesităților metabolice
- scade capacitatea de vasodilatație
- atacul ischemic se remite odată cu restabilirea echilibrului dintre aportul şi consumul de oxigen
- tulburările sunt reversibile (metabolice, funcționale, hemodinamice şi electrocardiografice)

2. *Angină pectorală spontană*

➤ angină de repaus
➤ angină de decubit
➤ angină de tip Prinzmetal

Patogenia anginei pectorale spontane:

- spasm al unei artere coronare normale
- spasm al unei artere coronare ateromatoase
- spasm difuz coronarian

3. *Angină pectorală instabilă* (apariția sau reapariția unei angine de efort care, frecvent, precede cu cel puțin două săptămâni producerea IMA)
4. *Angină pectorală intricată* (în cadrul unor afecțiuni extracardiace)
   - UG şi UD (boala ulceroasa),
   - litiaza biliară cu colecistită cronică
   - hernia diafragmatică

   Patogenia anginei pectorale intricate:
   - boli ale aparatului digestiv declanşează criza la cei cu ATS
   - crizele dureroase sunt mai frecvente, prelungite, se reduc puțin la nitroglicerină
   - intervenția chirurgicală reduce crizele de angor

Diagnosticul de angină pectorală se pune pe bazele furnizate de anamneză prin care se descrie prezența durerii cardiace caracterizată prin: localizare, iradiere, intensitate, caractere afective, circumstanțele de apariție şi dispariție, durata crizei. Aceste caracteristici diferă cu forma clinică a bolii.

1. Localizarea durerii: retrosternal în partea inferioară medie sau superioară a sternului.

2. Iradierea spre regiunea precordială cuprinzând difuz regiunea toracică anterioară indicată de bolnavi cu întreaga palmă. Sediul durerii poate fi şi în dreptul manubriului sternal, în regiunea superioară epigastrică, foarte rar în axila stângă. Uneori durerea este absentă în regiunea toracică şi este prezentă în una

din zonele de iradiere. Caracteristica durerii anginoase este iradierea şi din zona retrosternală spre extremitatea cefalică (mandibulă, maxilar ca o strangulare), regiunea superioară a membrelor, regiunea abdominală superioară. Ea diferă de la individ la individ. El mai adesea iradiază în umărul stâng, brațul stâng, antebrațul şi ultimele două degete ale mâinii stângi. Deci are caracter centrifug.

3. Intensitatea şi caracterul afectiv al durerii. Uneori durerea este insuportabilă. Caracterul afectiv este argumentat de diversitatea durerii de la bolnav la bolnav, descrisă ca o senzație de gheară, de arsură retrosternală, de presiune toracică etc. De cele mai multe ori ca o strângere, apăsare, rareori ca o sfâşiere sau rupere de torace. Alteori ca jenă retrosternală, disconfort, senzație de amorțeală, de slăbiciune.

4. Condițiile de declanşare a durerii:

- Efort de o anumită intensitate cu sau fără purtarea unei greutăți.
- Emoție negativă sau mai puțin pozitivă. Se produc descărcări de catecolamine cu creşterea frecvenței a TA a activității inimii.
- Expunere la frig, mai ales iarna când se iese de la cald la frig: vasoconstricție generalizată, creşterea activității inimii.
- Digestiile laborioase, după mese copioase.
- Hipoglicemia, foame, insulină
  - prin scăderea substratului energetic
  - prin mecanisme metabolice şi vegetative corelate
- Tahicardiile sinusale (efort, emoții, exces de cafea, unele medicamente); prin creşterea activității inimii, prin reducerea diastolei şi a fluxului coronarian.
- Creşterea bruscă a TA
- Fumatul prin vasoconstricție cu creşterea rezistenței vasculare şi prin tahicardie
- Efort de defecare la constipați, efort de micțiune la prostatici, act sexual, prin reflexe condiționate.

Asocierea mai multor factori fac ca durerea anginoasă să fie mai frecventă, mai intensă, mai prelungită.

5. Durata şi evoluția durerii

1 – 15 minute. În timpul crizei durerea este în platou fără oscilații fără caracter pulsatil. Când depăşeşte 20 minute se poate instala o AP instabilă sau un infarct. În AP stabilă este tipic caracterul paroxistic intermitent al durerii. Accesul durează cât ține efortul. Crizele pot fi zilnice, de mai multe ori pe zi, la

intervale de luni. Frecvența este dependentă de severitatea leziunilor, numărul vaselor lezate şi modul de viață al bolnavului.

6. Condiții de dispariție a durerii (toate condițiile care scad munca inimii):
   - repausul fizic
   - repausul la pat, când crizele sunt persistente
   - administrarea de nitroglicerină (în 1 –3 minute)
7. Caractere negative ale durerii în AP:
   - durerea nu se instalează deodată cu toată intensitatea
   - durerea nu este pulsatilă
   - durerea nu este însoțită de palpitații
   - durerea nu se accentuează la palpare
   - durerea nu este influențată de mişcare, tuse, strănut
   - durerea nu este influențată de deglutiție

Infarctul de miocard se caracterizează clinic printr-o durere toracică cu sediul şi iradiații asemănătoare sindromului anginos, însă care survine în repaus, are o mare intensitate, o durată neobişnuită şi se însoțeşte de hipotensiune, febră, leucocitoză, modificări electrocardiografice şi umorale caracteristice şi, uneori, stare de şoc.

Cauza cea mai curentă a cardiopatiei ischemice (90 – 95 %) este reprezentată de ateroscleroza arterelor coronare care produce rigiditatea, îngustarea şi ocluzia vaselor mari. Ischemia miocardică poate fi consecința şi a altor leziuni obstructive ale coronarelor (arterite sau embolii) sau a alterărilor hemodinamice din cursul unor valvulopatii aortice, a hipertensiunii arteriale ori a unor anomalii congenitale ale circulației coronariene.

Infarctul de miocard prezintă o gamă întreagă de manifestări clinice şi bioumorale caracteristice, precum şi o serie de complicații grave, printre care şi şoc. Şocul cardiogen complică infarctele de miocard cu o frecvență de 10 – 20 % din cazuri, având o mortalitate de 85 – 95 %.

Distrugerea unui număr mic de celule miocardice nu are răsunet negativ asupra hemodinamicii, iar după ce necroza s-a transformat într-o mică cicatrice traseul ECG se normalizează şi funcția cardiacă se restabileşte. Când în cursul infarctului este interesat şi septul interventricular se constituie blocurile de ramură. Dacă este distrusă o mare parte din miocard sau ca urmare a unor infarcte repetate, se instalează insuficiența cardiacă. Compensarea zonei miocardice distruse se realizează prin hipertrofia fibrelor musculare invecinate; dar dezvoltarea hipertrofiei este prejudiciată de insuficiența coronariană.

Şocul cardiogen prin infarct este în primul rând consecința prăbuşirii acute a activității contractile a miocardului, care antrenează diminuarea profundă şi rapidă a debitului cardiac, cu scăderea consecutivă a fluxului sanguin capilar sub nivelul critic necesar desfăşurării normale a metabolismului celular. Scăderea presiunii arteriale şi, în consecință a debitului coronarian, contribuie la agravarea şi extinderea zonei infarctizate, realizându-se un prim cerc vicios, la care se adaugă şi alți factori agravanți (aritmiile, acidoza).

Experimental se apreciază că atunci când 40 % din masa ventriculului stâng este lezată apare şocul. Aceasta ține însă şi de starea funcțională a miocardului anterior infarctului.

La agravarea tulburărilor hemodinamice participă şi alți factori cardiaci şi extracardiaci:

- disritmiile ventriculare sau atriale cu frecvența rapidă (tahicardia ventriculară, fibrilația sau flutterul atrial), blocurile atrio-ventriculare sau sino-atriale determină alterări suplimentare, diminuând debitul coronarian, agravând ischemia şi extinderea necrozei.
- disfuncția muşchilor papilari sau dilatația inelului mitral determină o insuficiență funcțională mitrală, care contribuie la diminuarea debitului cardiac şi a fluxului coronarian, favorizând extinderea necrozei;
- durerea intensă, spaima, anxietatea stimulează descărcările de catecolamine, diminuă întoarcerea venoasă şi, respectiv, debitele cardiac şi coronarian;
- hipovolemia determinată de vărsături, diaree, infecții, hemoragii digestive, diverse acțiuni terapeutice (flebotomie, morfină sau diuretice), precum şi sechestrarea sângelui în sectorul microcirculației, pot de asemenea diminua debitul cardiac cu consecințele amintite.

Capitolul 16.

FIZIOPATOLOGIA INSUFICIENȚEI CARDIACE

NOȚIUNI INTRODUCTIVE

Pentru a asigura o perfuzie sanguină adecvată necesităților tisulare este necesară funcționarea normală a sistemului cardiovascular, în care locul central este ocupat de pompa cardiacă. Cordul are rezerve, capacități neutilizate de a menține un debit cardiac normal în condițiile unui efort moderat, chiar şi în prezența unor leziuni ale cordului. Pe baza rezervelor cardiace, scăderea performanței inimii poate fi compensată.

Rezervele cardiace depind în mare măsură de reacția adrenergică adecvată şi sunt reprezentate de: creşterea forței de contracție şi a frecvenței cardiace, cât şi hipertrofierea – remodelarea şi dilatarea cavităților cordului.

REGLAREA FUNCȚIEI CARDIACE

În repaus, cât şi în timpul efortului, debitul cardiac (DC), întoarcerea venoasă, distribuția fluxului sanguin, precum şi eliberare de O_2 la țesut sunt reglate prin:

I. mecanisme intrinseci

II. mecanisme neuroumorale

I. *<u>REGLAREA INTRINSECĂ</u>, CA RĂSPUNS LA MODIFICĂRILE DE VOLUM ALE SÂNGELUI (VOLEMIE)*

Factorul major care determină cantitatea de sânge pompată de inimă în fiecare minut, este volumul de sânge care ajunge la inimă, prin sistemul venos şi se numeşte <u>întoarcere venoasă</u>. De la țesuturile periferice întreaga cantitate de sânge venos se întoarce la inimă, în atriul drept, prin venele cave, iar de la pulmon prin venele pulmonare în atriul stâng. Inima, la rândul ei, pompează acest sânge în arterele sistemice (via artera aortă) şi artera pulmonară, astfel, sângele este recirculat.

Cordul trebuie să se adapteze de la un minut la altul, sau chiar de la o secundă la alta, la diferite cantități de sânge ce ajung la inimă, uneori la cantități mai mici de 2-3 l/min, alteori la cantități mai mari de 25 l/min. Această abilitate intrinsecă a inimii de a se adapta la modificările volumului de sânge circulantă este realizată pe baza legii Frank-Starling, denumită astfel în cinstea celor doi mari fiziologi; legea are următorul enunț: "în limite fiziologice, inima pompează întreaga cantitate de sânge ce vine în cavitățle ei, fără ca sângele să stagneze în vene".

Activitatea cordului este concepută ca o unitate funcțională pompă – forță contractilă.

Mecanismul legii Frank-Starling

Principalul mecanism prin care cordul se adaptează la schimbările cantităților de sânge ce intră în cavitățile ei, este următorul: când muşchiul cardiac este întins de o cantitate suplimentară de sânge, cum se întâmplă atunci când intră o cantitate mai mare de sânge în cavitățile inimii, acesta se contractă cu o forță mai mare, şi astfel pompează automat în artere cantitatea suplimentară de sânge. Această abilitate a muşchiului întins de a se contracta cu o forță mai mare este caracteristică tuturor muşchilor, nu numai miocardului. Creşterea forței de contracție este probabil cauzată de faptul că filamentele de actină şi miozină sunt aduse la un grad mai optim de interdigitație pentru realizarea contracției.

Efectul frecvenței

Creşterea frecvenței cardiace este alt factor ce influențează capacitatea de pompă a cordului când volumul este crescut. Întinderea peretelui atrial drept creşte direct frecvența cardiacă cu 10-30%. Astfel, şi acest mecanism creşte cantitatea de sânge pompată în fiecare minut, contribuția lui fiind mai puțin importantă decât cea a mecanismului Frank-Starling.

Conceptele de "presarcină" şi "postsarcină"

În evaluarea proprietăților contractile ale muşchiului, este important să se specifice gradul de întindere al muşchiului când începe să se contracte, fenomen denumit presarcină şi de asemenea, să se specifice sarcina împotriva căreia muşchiul îşi exercită forța contractilă în timpul sistolei (faza de ejecție), denumită postsarcină.

Pentru contracția ventriculară, presarcina este considerată a fi volumul de sânge din ventricul la sfârşitul diastolei, adică, volumul telediastolic. Totuşi, uneori, presarcina este exprimată şi de presiunea telediastolică ce umple ventriculul.

Postsarcina ventriculului este presiunea din arterele ce pornesc din ventriculi. Importanța conceptelor de presarcină şi postsarcină este aceea că în multe stări de disfuncție cardiacă sau circulatorie, gradul de umplere a ventriculilor (presarcina) şi/sau presiunea arterială împotriva căreia ventriculii trebuie să se contracte (postsarcina) sunt mult alterate față de normal.

II. *FACTORI NEUROUMORALI: CONTROLUL NERVOS AL INIMII PRIN SISTMUL NERVOS AUTONOM*

Inima este inervată atât de sistemul nervos simpatic, cât şi de cel parasimpatic. Aceşti nervi afectează funcția de pompă a inimii în două moduri:

- prin modificarea frecvenței
- prin modificarea forței de contracție a miocardului

Sistemul nervos simpatic

Creşte frevența cardiacă şi forța de contracție a muşchiului cardiac. Cele două atrii sunt inervate în mod egal de un număr mare de fibre simpatice şi parasimpatice, dar ventriculii sunt în principal inervați de nervi simpatici şi doar foarte puțin de cei parasimpatici. În condiții normale, fibrele nervoase simpatice ale inimii descarcă impulsuri în mod continuu, cu o rată relativ mică, cu o frecvență de 60-70 bătăi pe minut. Astfel se menține forța de contracție ventriculară crescută cu aproximativ 20% peste forța de contracție existentă, în lipsa stimulării simpatice. Mecanismul prin care sistemul nervos poate să scadă forța de contracție ventriculară, este să încetinească sau să oprească transmisia impulsurilor simpatice la inimă. Pe de altă parte, stimularea simpatică maximală poate creşte forța de contracție ventriculară cu aproximativ 100% față de normal.

Sistemul nervos parasimpatic

Scade frecvența cardiacă şi forța de contracție a muşchiului cardiac. Stimularea vagală maximală conduce la o scădere a frecvenței cardiace sub 20-30 bătăi/min şi scade forța de contracție cu aproximativ 30%. Astfel, efectul stimulării parasimpatice este relativ scăzut, în contrast cu cel al stimulării simpatice.

COMPONENTELE PERFORMANȚEI CARDIACE

Performanța cardiacă, exprimată de DC, este determinată de elementele de pompă cardiacă (presarcină, postsarcină şi frecvență) şi de muşchiul cardiac (contractilitatea miocardică) (Fig. 44).

Factorii care influențează contracția musculaturii ventriculare şi determină performanța cardiacă sunt: **presarcina, statusul contractil, postsarcina şi frecvența cardiacă**. Intensitatea contracției miocardului cu scurtarea fibrelor miocardice, şi, în consecință, performanța cardiacă este proporțională cu gradul de întindere a fibrei miocardice la sfârşitul diastolei (presarcina) şi invers proporțională cu postsarcina. Cât timp presarcina, postsarcina şi contractilitatea sunt constante, scurtarea fibrelor depinde doar de starea de contractilitate.

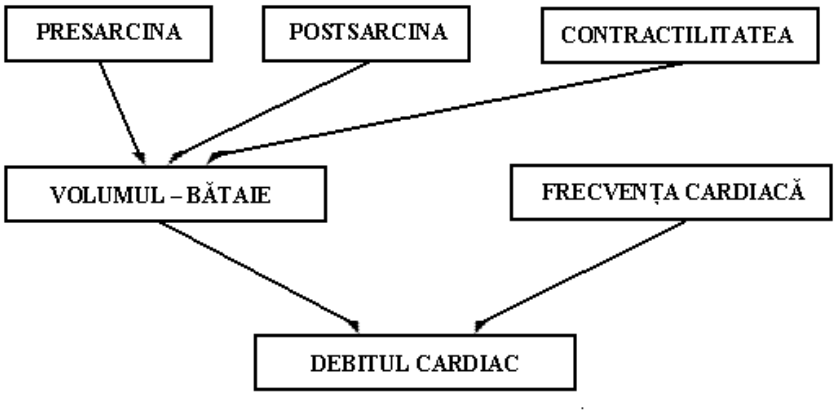


Fig. 44. **Componentele performanței cardiace**

Aportul de nutrimente şi oxigen, precum şi lezarea țesutului miocardic sunt factori suplimentari care pot influența performanța cardiacă. Scăderea aportului de O_2 şi modificările în aportul de nutrimente (de ex. acizi graşi liberi, glucoză) pot duce la diminuarea forței de contracție a miocardului. Lezarea țesutului miocardic, fie în mod acut prin infarct de miocard, fie cronic prin fibroză, nu numai că afectează performanța miocardică locală, dar în plus determină o suprasolicitare a miocardului viabil.

DEFINIȚIE

Insuficiența cardiacă (IC) nu este o boală ci consecința unei boli cardiace sau extracardiace care afectează componentele performației cardiace până la realizarea dicrepanței între posibilități de pompă ale inimii şi solicitările tisulare.

IC este incapacitatea inimii de a asigura debitul cardiac (DC) corespunzător nevoilor metabolice - energetice şi funcționale ale organismului în condiții de repaos şi/sau de efort. Neconcordanța dintre funcția inimii şi nevoile organismului, se traduce prin creşterea presiunilor în amonte de inima insuficientă şi/sau prin scăderea debitului destinat circulației periferice, ceea ce este responsabilă de apariția semnelor "insuficienței cardiace congestive" şi "insuficienței circulatorii sistemice".

ETIOLOGIA IC

Insuficiența ventriculară poate fi consecința unor cauze determinante sau/şi favorizante. Cauzele determinante sunt afecțiuni intrinseci ale muşchiului cardiac care afectează contractilitatea (cardiomiopatie primitivă, cronică sau

secundară unei boli) sau a unei supraîncărcări mecanice, de presiune sau de volum. Cauzele favorinte sunt aritmii majore (tahiaritmii) prin anxietate, stress, agresiune, sau prin infecţii şi efort excesiv. Mecanismele responsabile de insuficienţă ventriculară stângă pot fi reprezentate de o scădere a contractilităţii miocardului sau a unor tulburări de relaxare şi distensibilitate a ventriculului stâng (tabel XLII).

Cele mai importante cauze de IC în ordinea descresctoare a implicării lor sunt: cardiopatia ischemică, hipertensiunea arterială, afecţiunile valvulare si aritmiile.

Tabel XLII. **Etiologia IC**

1. Tulburări ale miocardului
• Primare – cardiomiopatii şi miocardite – boli neuromusculare – boli metabolice (distiroidie, avitaminoză)
• Secundare – insuficienţă coronariană – boli de sistem şi inflamatorii – medicamente (clorochină, digitală) şi toxice (alcool)
2. Tulburări hemodinamice
• Supraîncărcarea de presiune – stenoză aortică – hipertensiune arterială
• Supraîncărcare de volum – insuficienţă aortică sau mitrală – hipervolemie (transfuzii, retenţii hidrosodate)
• Obstacole în umplerea ventriculară – stenoză mitrală sau tricuspidiană
• Adiastolie (defecte de umplere ventriculară) – pericardite constrictivă – tamponadă cardiacă
• Anevrisme ventriculare
3. Suprasolicitarea cordului prin creşterea nevoilor
• Creşterea ratei metabolismului bazal – febră – tireotoxicoză – anemii
4. Tulburări de ritm şi de conducere

Factori favorizanți reprezintă cauze de decompensare cardiacă. Patru dintre ele sunt predominante:

1. nerespectarea regimului desodat
2. pusee ischemice hipertensive
3. întreruperea tratamentului sau administrarea unui tratament neadecvat (medicamente cu acțiune inotrop negativă, antiinflamtoare)
4. apariția unei tulburări de ritm

Prezența unui factor de decompensare este în sine liniştitoare, deoarece ea nu implică în mod obligatoriu o progresie a afecțiunii, ci o situație clinică potențial reversibilă.

PATOGENIA IC

Insuficiențele ventriculare pot fi:

- consecința unei afecțiuni intrinseci a muşchiului cardiac, prin alterarea primitivă a contractilității, cum ar fi în cazul cardiomiopatiei primitive, virale sau toxice (alcool, antracicline), prin reducerea masei contractile (după un infarct de miocard) sau prin diminuarea primitivă a distensibilității miocardice sau secundară unei boli generale (amiloidoză, hemocromatoză).
- consecința unei supraîncărcări mecanice a ventriculului; se poate referi la o supraîncărcare de presiune (hipertensiune arterială, stenoză aortică pentru ventriculul stâng) sau de volum (regurgitații valvulare, comunicări interventriculare), insuficiența cardiacă semnificând atunci sfârşitul cvasiineluctabil, mai mult sau mai puțin îndepărtat, al decompensării unui mecanism de adaptare la supraîncărcarea mecanică, temporar compensată prin mecanismele precoce şi tardive.

Tulburarea funcției sistolice

La afectarea functiei sistolice pot contribui trei elemente:

1. Contractilitatea: modificări se observă în cardiomiopatiile dilatative, miocardite, cardiopatia ischemică.
2. Postsarcina: afectată frecvent în hipertensiunea arterială, stenoza aortică, coarctația de aortă.
3. Presarcina: creşteri întâlnite în insuficiența mitrală, hipervolemie.

Tulburarea funcției diasistolice

Tulburările funcției diastolice pot fi cauzate de afectare următoarelor elemente ale funcției cardiace: relaxarea, complianța pasivă şi frecvența cardiacă.

1. Relaxarea. Relaxarea ventriculară are ca scop scăderea presiunii protodiastolice intraventriculare sub presiunea atrială stângă

realizând, astfel, un veritabil efect de aspirație ventriculară – umplerea ventriculară rapidă protodiastolică. Patologic, relaxarea poate fi întârziată sau incompletă, însoțindu-se de un defect de umplere şi ca urmare de o creştere a presiunii în amonte de ventricul conducând la o IC diastolică. Acest tip de IC este frecvent asociată cu o IC sistolică (în ischemia miocardică sau hipetrofia ventriculară).

2. Complianța pasivă. Peretele ventricular prezintă o complianță pasivă. Complianța se exprimă prin relația dintre presiunea şi volumul de sânge din ventricul (o complianță crescută înseamnă că ventricul este uşor de umplut, iar o complianță scăzută este dovada unui ventricul rigid). O scădere a complianței poate fi responsabilă de o creştere a presiunii de umplere (IC diastolică), cum ar fi în cazul fibrozei miocardice, sechelelor de infarct. Pericardita constrictivă (micşorarea cavității pericardice) este un model de IC diastolică pură, fără atingerea funcției sistolice şi fară afectarea relaxării ventriculare. Termenul de "adiastolie" este rezervat în limbajul clinic acestui tip de IC diastolică.
3. Frecvența cardiacă. Atunci când frecvența cardiacă creşte, diferitele faze ale ciclului cardiac sunt puțin modificate până la o frecvență de 120 bătăi/min, scurtarea ciclului până la acesta frecvență se face prin scurtarea perioadei situată între faza de umplere protodiastolică şi faza de umplere presisitolică sau "atrială". Peste frecvența de 120 bătăi/min, diferitele faze ale ciclului cardiac se scurtează şi la nivelul umplerii ventriculare aceasta duce la o creştere a presiunii de umplere. Astfel, o tahicardie antrenează o IC.

Mecanismele insuficienței cardiace

Mecanismele responsabile de IC, în special de cea stângă, pot fi foarte schematic clasificate, astfel (tabel XLIII):

- scăderea primitivă a contractilității ventriculare, ceea ce antrenează în mod obligator o dilatare a ventriculului
- scăderea primitivă a distensibilității ventriculare

Prima situație corespunde a ceea ce este clasic cunoscut sub numele de insuficiență ventriculară prin alterarea funcției sistolice. În acest caz, dilatația ventriculară este o consecință obligatorie. De fapt, ejecția ventriculară în sistolă este scăzută, volumul telediastolic este crescut, obligând ventriculul să se dilate pentru a menține constant volumul telediastolic (fenomenul Frank-Starling, ceea

ce corespunde cu creşterea forței de contracție a fibrelor proporțional cu întinderea lor). În această situație, dilatarea este însoțită obligator de o creştere importantă a presiunii de umplere a ventriculului stâng şi, în amonte, în atriul stâng şi în capilarele pulmonare.

Tabel XLIII. **Mecanismele elementare ale IC**

Mecanisme	**Cauze**	**Efecte**
Scăderea contractilității (alterarea funcției sistolice)	Tulburări miocardice	↓ fracția de ejecție ↑ volumul telediastolic dilatarea ventriculilor ↑ presiunea teledistolică ↑ presiunea în amonte de ventriculul afectat
Scăderea distensibilității ventriculare (funcția sistolică conservată)	<u>Încetinirea relaxării:</u> • Ischemie,hipertrofie ventriculară, zonă akinetică, bloc de ramură <u>Reducerea distensibilității:</u> <u>miocardului ventricular</u> • Ischemie, infiltrare, fibroza camerei ventriculare • Remodelare concentrică cu sau fără hipertrofie (HTA, stenoză aortică, cardiopatie hipertrofică, persoane în vârstă) • Compresiuni intrinseci (tamponada cardiacă) • Reducerea importantă a duratei diastolei prin tulburări de ritm	↑ rigiditatea musculară ↓ distensibilitatea ventriculară ↑ presiunea telediastolică ↑ presiunea în amonte de ventriculul afectat

A doua situație, corespunde unei diminuări primare a distensibilității ventriculare; aceasta poate fi secundară unei rigidități crescute a muşchiului însuşi, cardiopatie numită restrictivă, sau, pur şi simplu, remodelării concentrice a camerei ventriculare, definită ca o creştere a raportului dintre grosimea şi diametrul ventriculului (aspect în general întâlnit în supraîncărcările de presiune, hipertensiune arterială sau cordul persoanelor în vârstă). Astfel, ventriculul se contractă corespunzător, dar pentru că este "rigid", se umple greu (antrenând o reducere a volumului telediastolic, limitând astfel volumul sistolic) şi prezintă o creştere foarte importantă a presiunii de umplere. De fapt, reducerea distensibilității ventriculului stâng se traduce printr-o creştere importantă a presiunii telediastolice şi a presiunilor în amonte. Aceste insuficiențe ventriculare, numite şi cu <u>funcție sistolică de ejecție normală</u>, sunt cele mai frecvente la ora actuală, mai ales pentru ventriculul stâng.

Alterarea distensibilității poate fi în mod egal secundară unei alterări ale relaxării: de fapt, relaxarea ventriculului stâng poate fi încetinită, prelungită, chiar incompletă, de câte ori există o remodelare concentrică a ventriculului, în caz de ischemie miocardică sau de infiltrare parietală, printr-o substanță nonmusculară (amiloidoză, hemocromatoză, fibroză). În aceste condiții, umplerea ventriculară este încetinită şi necesită, pentru a fi optimă, toată durata diastolei. Când aceasta este redusă prin apariția unei tahicardii (mai ales de efort), umplerea devine insuficientă, rezultând două consecințe nefaste:

- creşterea presiunilor în amonte, atriile neputându-se goli corect în ventriculi (care conduc la apariția semnelor "congestive")
- scăderea volumului sistolic, prin scăderea volumului telediastolic (presarcină).

Caracteristicile insuficienței ventriculare cu funcție sistolică pastrată: absența simptomelor funcționale între pusee, cord de talie normală şi index al funcției sistolice conservat. Pe de altă parte, apariția intermitentă şi deseori brutală a simptomelor, cu ocazia situațiilor ce alterează condițiile de umplere:

- tahicardie, anemie, febră, supraîncărcarea hidrosodată şi ischemie miocardică, care alterează toate fazele ciclului cardiac (reducerea contractilității, prelungirea şi inomogenitatea relaxării, reducerea distensibilității)
- consecințe nocive au şi puseele hipertensive, tulburările de ritm, în care pe lângă efectul nefast al tahicardiei intense, al pierderii sistolei atriale se adaugă şi relaxarea încetinită. Contracția atrială poate reprezenta mai mult de 40% din umplere şi dispariția sa este frecvent la originea puseelor de insuficiență cardiacă congestivă.

MECANISME DE ADAPTARE ALE IC

În cursul evoluției unei insuficiențe ventriculare intervin o serie largă de mecanisme compensatorii, cardiace şi extracaridace (periferice), care sunt responsabile de expresia clinică a bolii. Fiecare mecanism are avantaje şi inconveniente. Trebuie separate mecanismele de adaptare precoce, care apar imediat după instalarea unei insuficiențe ventriculare acute, de mecanismele de adaptare tardive, observate în insuficiențele ventriculare cronice (tabel nr XLIV). Mecanismele de adaptare sunt în general aceleaşi în cele două forme (acută sau cronică a IC), dar diferă în cinetica punerii lor în joc, în intensitatea şi efectul lor, precum şi prin consecințele pe termen lung; multe dintre ele, inițial benefice, se dovedesc deseori, nocive pe o perioadă mai lungă de evoluție a bolii.

A. Mecanismele de adaptare precoce

- **Stimularea neurohormonală** (efecte cardiace şi extracardiace)

  Este în mod principal reprezentată de stimularea simpatică, care implică efecte cardiace - creşterea frecvenței cardiace, creşterea forței de contracție, şi efecte extracardiace - vasoconstricția periferică în scopul menținerii unei presiunii arteriale adecvate.

- **Creşterea volemiei** (efecte cardiace şi extracardiace)

  Contribuie la menținerea sau la creşterea volumului telediastolic ventricular (fenomenul Frank-Starling) – efect asupra cordului. Creşterea volemiei rezultă printr-o secreție de aldosteron şi de arginin-vasopresină – efect asupra circulației periferice şi a volumului .

B. Mecanismele de adaptare tardive

- **Remodelarea ventriculară** (efecte cardiace)

  Corespunde modificărilor progresive ale masei şi geometriei ventriculului, ceea ce se observă în insuficiențele ventriculare cronice. Se referă la o adaptare compensatorie specifică unei insuficiențe ventriculare acute în care mecanismele inițiale, persistă. În supraîncărcările mecanice (obstacol în ejecție, stenoze valvulare), scopul hipertrofiei ventriculare este de a permite o creştere a lucrului sistolic, menținându-se constante forțele tangențiale ce se exercită asupra miocitelor.

Hipertrofia în supraîncărcările de presiune este de tip concentric, adică cu o creştere preponderentă a grosimii şi a raportului grosime/diametru, multiplicarea a sarcomerelor facându-se în paralel. În supraîncărcările de presiune, remodelarea concentrică tinde să mențină funcția sistolică în defavoarea unei reduceri obligatorii a distensibilității ventriculare. Se acompaniază frecvența de o fibroză interstițială ce contribuie la rigiditatea ventriculară şi la o ischemie a straturilor subendocardice. În supraîncărcările de volum, care pot fi datorate unei insuficiențe aortice sau mitrale, sau unei cardiomiopatii primitive sau ischemice, hipertrofia-dilatația este mai armonioasă cu o creştere preponderentă a diametrului, în defavoarea grosimii, şi o scădere a raportului grosime/diametru, multiplicarea sarcomerelor facându-se în serie.

În supraîncărcările de volum, distensibilitatea este ameliorată, permițând ventriculului să se dilate fără creşterea importantă a presiunii de umplere diastolică. Remodelarea observată în cardiomiopatii, prin afectarea funcției sistolice, se apropie de cele observate în supraîncărcările de volum.

Tabel XLIV. **Mecanismele de adaptare la IC**

Mecanisme	Rol	Efecte
Mecanisme de adaptare precoce	Stimulare neurohormonală	Hipertonie simpatică şi hipotonie parasimpatică (tahicardie, efect inotrop, vasoconstricție periferică) Activarea sistemului renină-angiotensină (vasoconstricție, retenție hidrosodată) Eliberare de endotelină Stimulare de arginin-vasopresină (vasoconstricție)
	Mecanism Frank-Starling	↑Volemiei→↑întinderii fibrelor→↑volumul ejectat
	Eliberare periferică de O_2	Redistribuirea debitului cardiac Curba de disociere oxigen-hemoglobină Creşterea extragerii oxigenului Metabolism anaerob
Mecanisme de adaptare tardive	Remodelarea ventriculară concentrică (hipertrofie)	↑ Raportului grosime/diametru în supraîncărcările de presiune Multiplicarea sarcomerelor în paralel Menținerea funcției sistolice ↓ Distensibilității ↑ Rigidității Ischemie miocardică Fibroză interstițială
	Remodelarea ventriculară excentrică (dilație)	↓ Raportului grosime/diametru în supraîncărcările de volum Multiplicarea sarcomerelor în serie ↑ Distensibilității Dilatare ventriculară

În formele incipiente de IC retenția de apă este rezultatul creşterii reabsorbției pasive, în timp ce în insuficența cardiacă avansată, retenția de Na^+ şi apă este rezultatul scăderii filtrării glomerulare şi a activării sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Suplimentar retenția de apă cu scăderea diurezei în cadrul insuficienței cardiace avansate, este efectul creşterii concentrației de hormonului antidiuretic - ADH.

Rentenția de apă va duce la creşterea presiunii venoase, a întoarcerii venoase şi a presiunii de umplere venoase (presarcinii), contribuind la menținerea performanței cardiace. Ulterior, exagerarea acestor mecanisme adaptative extracardiace tardive poate duce la o retenție hidrosalină importantă (edem cardiac).

RELAȚIA DINTRE COMPONENTELE PERFORMANȚEI CARDIACE

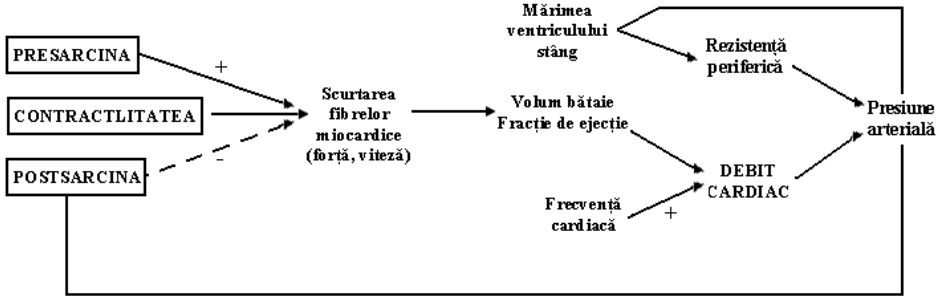


Fig. 45. **Factorii determinanți ai performanței cardiace**

1. Presarcina

Presarcina, care determină gradul de întindere a fibrelor miocardice, este crescută deoarece volumul ventricular telediastolic este mărit prin retenții de lichide (fig 45). Inima se dilată odată cu creşterea volumului lichidelor circulante. Mecanismele compensatorii ce conduc la creşterea presarcinii sunt:

- activarea sistemului renino-angiotensină-aldosteron şi eliberarea de ADH (arginin-vasopresină), care conduce la hipervolemie.
- creşterea complianței ventriculului stâng, ceea ce duce mai departe la dilatarea ventriculului.
- eliberarea de noradrenalină şi angiotensină II (sistemul RAA), ceea ce produce vasoconstricție şi creşterea returului venos la inimă.

2. Contractilitatea

Mecanismele compensatorii realizează o creştere a contractilității, ceea ce permite menținerea debitului cardiac. Aceste mecanisme sunt:

- creşterea complianței ventriculului stâng duce la creşterea contractilității
- creşterea presarcinii dilată ventriculii şi întinde fibrele miocardice conducând la creşterea contracției cardiace (legea Frank-Starling)
- eliberarea de noradrenalină duce la mărirea contractilității.
- dilatarea cardiacă şi eventuala hipertofie cresc forța de contracție

3. Postsarcina

Postsarcina creşte în insuficiența cardiacă congestivă. Ventriculii trebuie să genereze mai multă presiune în timpul sistolei datorită vasoconstricției, care creşte rezistența la ejecția ventriculară. Mecanismele compensatorii care duc la creşterea postsarcinii, sunt:

- eliberarea de noradrenalină
- eliberarea de angiotensină II prin activarea sistemului RAA
- îngroşarea peretelui ventricular în hipertrofia ventriculară creşte postsarcina

TIPURI DE INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ

Insuficienta cardiacă (IC) poate avea mai multe forme:

1. IC acută sau cronică
   - IC acută: mecanismele de adaptare nu au avut timp să acționeze – fără edem (ex. infarct de miocard întins, rupturi valvulare)
   - IC cronică: poate fi mult timp bine tolerată grație mecanismelor de adaptare. Factori precipitanți ar putea declanşa o decompensare acută (infecții, tulburări de ritm, oprirea tratamentului etc)
2. IC cu debit scăzut sau crescut, bloc AV acut, ruptura pilierilor mitrali, embolie pulmonară etc)
   - IC cu debit scăzut la repaus sau la efort caracterizează majoritatea formelor de cardiopatie congenitală, hipertensivă, coronariană
   - IC cu debit crescut : se întâlneşte într-un număr scăzut de cazuri (tireotoxicoză, fistule arterio-venoase, anemie)
3. IC stângă, dreaptă sau globală

IC ŞI TEORIILE RETRO ŞI ANTEROGRADĂ

Circuitul inchis al sistemului cardio-vascular (Fig. 46) este principiul de bază care fundamentează teoriile retro- şi anterogradă.

În orice punct al acestui circuit închis dacă se produce o creştere a presiunii, aceasta se va reflecta anterograd şi retrograd, atât timp cât nu exista o obstrucție mecanică (stenoză vasculară pe circuit): creşterea presiunii în ventriculului stâng, în momentul în care acesta cedează funcțional şi structural, este transmisă retrograd (“în amonte”) în atriul stâng, apoi în venele şi capilarele pulmonare (hipertensiune venocapilară), ulterior în circulația pulmonară (artera pulmonară) care va solicita ventriculul drept.

Insuficiența unuia dintre compartimentele dublei pompe cardiace nu rezistă mult timp fără afectarea celuilalt compartiment.

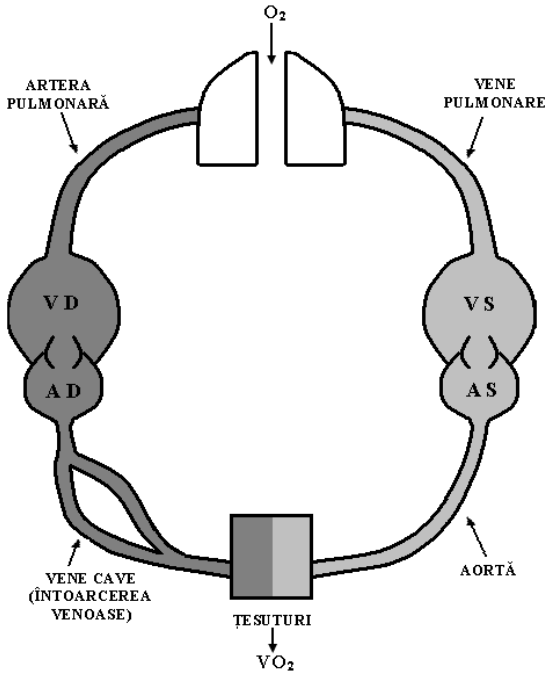


Fig. 46. **Circuitul închis al sistemului cardio vascular**

Cele mai importante tulburări apar "în amonte", în timp ce "în aval" (anterograd), tulburările sunt rapid compensate prin modificările cu caracter adaptativ ce tind să mențină debitul cardiac normal, şi sunt mai uşor accesibile intervențiilor terapeutice.

O diferențiere forțată dintre IC retrogradă si anterogradă este artificială, deoarece ambele mecanisme par să intervină în grade diferite la majoritatea pacienților cu IC, de exemplu, atunci când o porțiune întinsă din ventriculul stâng este afectată rapid în cazul unui infart de miocard, deşi volumul sistolic este redus, pacientul poate deceda datorită unui edem pulmonar acut (manifestare a IC retrograde) sau prin insuficienta perfuzie a țesuturilor. Câte o dată ambele mecanisme intervin simultan. Asemăntor, în cazul unei embolii pulmonare masive, ventriculul drept se poate dilata şi presiunea venoasă sistemică poate ajunge la valori mari (insuficiență retrogradă), sau pacientul poate dezvolta şoc secundar reducerii debitului cardiac (insuficiență anterogradă)

Simptomele şi semnele principale clinice ale IC manifeste sunt dispneea, astenia, cianoza şi edemul. Acestea sunt explicate fie prin *teroria retrogradă* (creşterea presiunii "în amonte" de cavitatea cardiacă insuficientă) fie

prin *teoria anterogradă* (scăderea presiunii "în aval" - scăderea DC). Simptomele sunt caracteristice afecțiunii care a inițiat insuficiența cardiacă, dar şi proprii tipului de insuficiență ventriculară. Ele sunt în acelaşi timp dovada mecanismelor compensatorii extracardiace (expansiunea volumului sanguin cu creşterea acumulării de lichid în spațiul extravascular – retenția hidrosalină).

După *teoria retrogradă* manifestările clinice ale IC se datoresc unei staze venoase pasive, consecința creşterii presiunii sângelui în spatele cavității cardiace insuficiente. În fapt de produc o serie de modificări cu caracter adaptativ ce tind să mențină DC normal. Aceste modificări se produc într-o anumită secvență, astfel apariția unei rezistențe la ejecția sângelui, dintr-o cavitate cardiacă, detemină într-un prim timp reducerea DC în proporție minoră şi provizorie, după care presiunea şi volumul telediastolic cresc, urmate de alungirea fibrelor miocardice şi creşterea forței de contracție sub influența catecolaminelor. Presiunea venoasă rămâne pentru un timp normală. Toate aceste fenomene corespund tabloului clinic de cardiopatie bine compensată. În timp, rezervele cardiace sunt epuizate, presiunea în cavitatea cardică lezată şi în "amonte" creşte, şi încep să apară manifestările clinice ale IC. Creşterea presiunii în ventriculul stâng se răfrânge în "amonte" prin creşterea presiunii în atriul stâng şi mai în spate în teritoriul veno-capilar pulmonar. Ulterior se produce creşterea presiunii în arterele pulmonare şi a presiunii sistolice în ventriculul drept. În IC dreaptă creşterea presiunii în ventriculul şi atriul drept şi apoi creşterea presiunii venoase sistemice, contribuie la instalarea edemului periferic, a hepato-splenomegaliei, inclusiv stază intestinală, renală, cutanată etc.

După *teoria anterogradă* manifestările clinice ale IC sunt consecința scăderii DC. Rezultă o diminuare a perfuziei tisulare mai accentuată la unele organe: rinichi (filtratul glomerular diminuă la de la 120 ml la 70 ml/min), retenție de apă prin reabsorbție crescută de Na la nivelul tubului proximal şi distal, prin activarea sistemului renină-angiotensină-aldosterol şi reabsorbția apei sub influența ADH. Creşte volumul lichidului extracelular şi se produce în final congestia organelor şi țesuturilor. Dar nu toate organele sufără în aceeaşi măsură, circulația cerebrală ca şi cea coronară fiind bine menținute până aproape de final. Cu timpul, scăderea DC determină şi diminuarea perfuziei organelor vitale: diminuarea circulției cerebrale provoacă dispnee şi stare de confuzie iar la nivelul cordului scade şi mai mult performanța contractilă a miocardului (situație agravată de tahiartmii). Scăderea perfuzei la nivelul muşchilor scheletici se traduce prin apariția asteniei, a senzației de slăbiciune şi oboseală musculară.

Nici una dintre aceste teorii, luate separat, nu poate explica mecanismul IC, de fapt ambele mecanisme reflectând o realitate şi operând la majoritatea pacienților cu IC cronică. Într-o circulație care este continuă, tulburările se combină şi se produc atât în "amonte" de ventriculul insuficient, cât şi în "aval" de el, fenomenele comune fiind staza pronunțată şi scăderea DC.

INSUFICIENȚA VENTRICULARĂ STÂNGĂ IVS

IVS este de 3 ori mai frecvent întâlnită în practica medicală, comparativ cu cea dreaptă, cauzele cele mai cunoscute fiind cardiopatia ischemică şi afecțiunile valvulare (aortă), Manifestările clinice ale IVS sunt dominate de dispnee (conştientizarea unui efort respirator crescut) dar şi de astenie, paloare, extremități reci.

A. **Dispneea cardică** are trei mecanisme posibile:

1. Scăderea DC şi deci a fluxului sanguin ce va determina hipoxia centrului respirator.
2. Modificarea concentrației gazelor sanguine caracterizate prin :
   a) scăderea O2 (hipoxemia) oferit țesuturilor, conduce la hipoxie şi scăderea pH-ului sanguin, deci la acidoză a cărei consecință directă este apariția **dispneii** (prin stimularea chemoreceptorilor sinocarotidieni şi deci a centrilor respiratori);
   b) creşterea CO2 sanguin stimulează centrii respiratori bulbari.
3. Congestia la nivelul plămânilor creşte rigiditatea şi scade elasticitatea pulmonară ceea ce determină tulburările mecanicei respiratorii. Staza retrogradă şi creşterea presiunii în mica circulație favorizează şi determină în timp inflitrarea țesutului pulmonar, care prin edemul interstițial şi alveolar produce o rigiditate în fazele inițiale, pentru ca mai târziu să apară modificări anatomice cu îngroşarea pereților alveolari (deci schimburi gazoase mai dificile). În evoluție I.V. stângă provoacă inițial o simplă jenă respiratorie, apoi dispneea apare la efort moderat care limitează activitatea individului şi în final dispneea apare chiar la un efort minim (vorbit, râs, îmbrăcat etc.). Urmează apoi dispeea de repaus iar în final dispneea paroxistică nocturnă – edem pulmonar acut care reprezintă o mare urgență medicală.

Primele două mecanisme aparțin efectelor anterograde, în timp ce hipertensiunea pulmonară este rezultatul efectelor retrograde ale insuficienței ventriculare.

Respirația Cheyne Stokes este după Scherf simptomul cel mai constant şi precoce în IVS, dar care la început poate trece neobservat. Cu toate acesta acest tip de respirație nu este specific doar IVS, el apărând şi în afecțiuni respiratorii (BPOC şi în disfuncții respiratorii restrictive) sau cerebrale (scleroză cerebrală, meningită, accidente vasculare cerebrale ischemice sau hemoragice, creşterea presiunii intracraniene). Explicația acestui tip de respirație ciclică constă în scăderea excitabilității centrului respirator bulbar (acesta nu reacționează la o presiune normală a CO_2), astfel încât perioada de apnee urmată de acumularea de CO_2 duce la stimularea centrului bulbar cu creşterea progresivă a amplitudinii miscărilor respiratorii, cu eliminarea CO_2; fenomenul este ciclic.

Ortopneea sau respirația în poziție şezândă, favorizează creşterea capacității pulmonare prin coborârea diafragmului; reduce întoarcerea venoasă şi scade congestia pulmonară, scade secreția bronşică, reduce staza cerebrală, se activează centrii respiratori. Aparția în accese a dispenii noaptea poartă numele de dispnee paroxistică nocturnă sau astm cardiac. Dacă durata şi intensitatea accesului de dispnee paroxistică este mai mare avem de a face cu un edem pulmonar acut (EPA), când la nivelul alveolelor se adaugă extravazarea serozității sanguine. Şi în patogenia EPA se intrică o serie de factori hemodinamici, umorali şi nervoşi. EPA constituie o urgență majoră, deoarece fără tratament duce la existus. La baza tuturor formelor de dispnee de efort, vesperală, de decubit sau paroxistică nocturnă este hipertensiunea cu stază pulmonară, la care se adaugă disfuncția centrilor respiratori. Luând ca factor funcțional de referință dispneea, NYHA a stabilit 4 clase de IC.

B. **Cianoza (C)** este un semn clinic caracterizat prin colorația albăstruie a tegumentelor şi mucoaselor, datorită creşterii cantității de hemoglobină redusă peste 5g/100 ml sânge. În afecțiunile cardiace C apare datorită:

- insuficienta saturație în O2 a sângelui la nivelul plămânilor prin scăderea ventilației şi a alterărilor structurilor membranei alveolo-capilare ce tulbură difuziunea
- încetinirea circulației periferice (stază periferică), astfel o mare cantitate de O2 este extrasă din sângele arterial iar sângele venos va conține mai multă hemoglobină redusă
- poliglobulia secundară hipoxiei, mecanism de adaptare, care creşte cantitatea de hemoglobină redusă.

INSUFICIENȚA VENTRICULARĂ DREAPTĂ (IVD)

IVD este consecința incapacității VD de a expulza volumul de sânge primit, datorită creşterii exagerate a postsarcinii, apare secundar în evoluția unor

boli pulmonare cum sunt: emfizemul pulmonar, bronşita cronică şi astmul bronşic, fibrozele pulmonare difuze, toracoplastia, cifoscolioza, etc., care produc hipertensiune în circulația pulmonară (HTP). Se consideră că hipoxemia şi hipoxia alveolară, consecutive hipoventilației alveolare, sunt principalii factori determinanți ai vasoconstricției arterei pulmonare, complicată de reducerea patului vascular (factor organic ireversibil), la care se adaugă şi hipervâscozitatea sângelui. Aceşti factori provoacă HTP şi în final IVD sau cordul pulmonar cronic (CFC).

IVD cronică poate fi primară, provocată de o cardiopatie congenitală (şunturi arterio-venoase, defect septal atrial sau ventricular, stenoză pulmonară, insuficiență tricuspidă) sau de o pericardită constrictivă.

Cel mai adesea IVD cronică este secundară IVS şi/sau stenozei mitrale. În ambele situații se produce hipertensiune în mica circulație, care ,ca orice obstacol în fața VD, va determina o serie de evenimente a căror secvență este: hipertrofie şi dilatare a VD, a atriului drept, creşterea presiunii în venele cave, cu staza generalizată sistemică viscerală, cutanată şi cu aparitia edemului periferic generalizat.

IC globală sau congestivă, este de fapt o asociere a IVS şi IVD ca în cazul miocarditelor; simptomatologia este predominent dreaptă.

Semne clinice: jugulare turgescente, reflux hepatojugular, hepatomegalie şi splenomegalie moderată, edem periferic generalizat. Hipertensiunea venoasă are loc nu numai prin creşterea volumului de sânge dar şi prin creşterea tonusului venos, ca mecanism compensator.

Patogenia edemului cardiac

Edemul din insuficiența cardiacă congestivă era explicat mai mult prin creşterea presiunii venoase (teoria retrogradă), care determinând o creştere excesivă a presiunii hidrostatice duce la hiperhidratarea compartimentului interstițial extracelular (Fig. 47). Ulterior o deosebită atenție s-a acordat teoriei anterograde, prin reducerea DC şi hipoxia tisulară secundară, se produce o creştere a permeabilității capilare cu inflație apoasă a țesutului interstițial.

Se ştie că alterarea permeabilității capilare prin hipoxie cu acumulare de metaboliți, se poate produce şi în afecțiunile cardiace congenitale, în pneumopatiile cronice cu cianoză, dar edemele nu apar decât atunci când există şi IC.

Pe lângă factorii menționați, un rol important în geneza edemului cardiac este atribuit scăderii fluxului sanguin renal, care punând în joc sistemul renină-angiotensină-aldosteron şi respectiv ADH, determina retenție crescută de Na şi apă, ceea ce provoacă hipervolemie şi hiperhidratare extracelulară (edem).

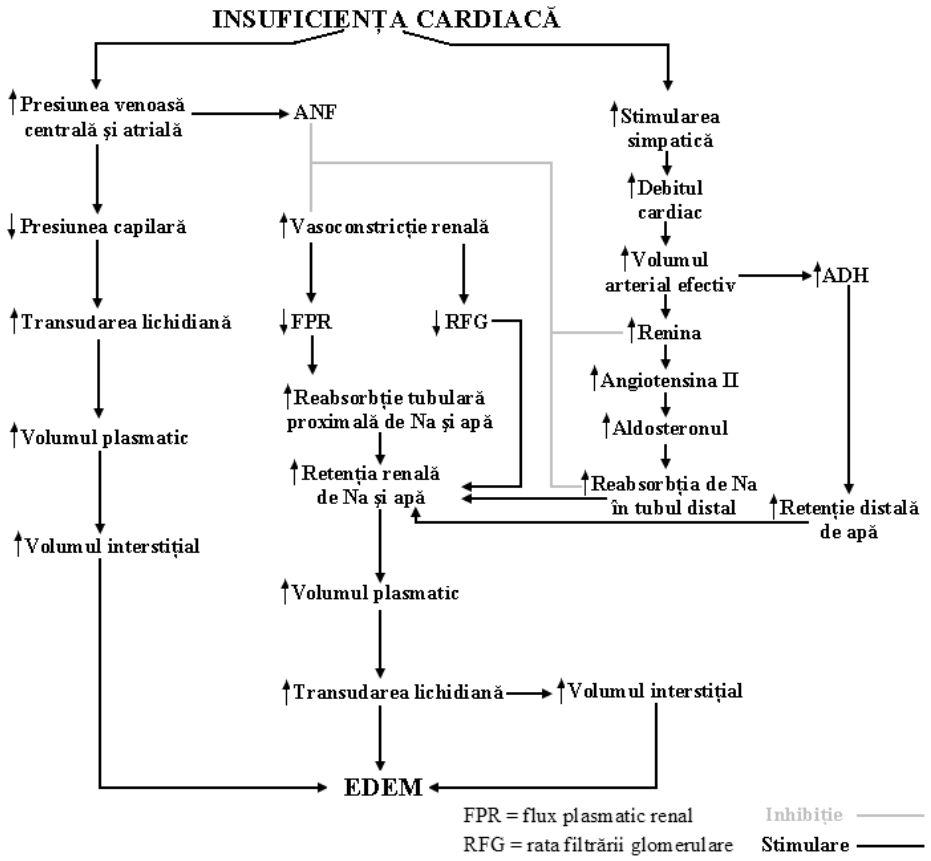


Fig. 47. **Patogenia edemului cardiac**

Insuficiența ventriculara dreaptă acută se numeşte şi cord pulmonar acut.

Obstruarea unui teritoriu mare din circulația pulmonară prin embolii plecați dintr-un trombus venos din venele membrelor inferioare, bazinului sau din inima dreaptă, care pot determina infarctul pulmonar.

Apariția pe cale reflexă a vasoconstricției în tertoriul arterei pulmonare determină creşterea presiunii în artera pulmonară; concomitent se produce şi vasoconstricție în coronara dreaptă. Impunerea unui efort ventricular mare, asociată cu o nutriție redusă face ca ventricolul drept să slăbească subit. Simpomele de infarct pulmonar pot fi mascate de simptomatologia cardio-vasculară.

Tulburări ce apar în evoluția IC. Manifestările cerebrale cele mai frecvente sunt oboseală, slăbirea capacității de concentrare şi fenomene confuzionale.

Aceasta constituie simptomul terminal, ca urmare a reducerii circulației cerebrale. Manifestări renale: oligurie moderată; aceasta nu are importanță deosebită atât timp cât capacitatea de concentrare a rinichiului este bună. Ureea sanguină este rar crescută cu excepția fazei terminale. Există adesea o hematurie şi proteinurie uşoară, nicturie. Tromboza este o complicație obişnuită a IC. Infarctul pulmonar este rezultatul emboliilor. Efecte metabolice: nivelul metabolismului bazal creşte cu 20 %, cauzele nefiind necunoscute. Unii pacienții cu afecțiuni cardiace cronice dezvoltă caşexie aceasta poate fi urmarea efectelor combinate ale creşterii metabolismului bazal şi anorexiei.

Alte efecte asupra organelor periferice

Rinichii

Reducerea precoce perfuziei renale este la originea stimulării sistemului renino-angiotensină şi contribuie la perturbarea balanței hidrosodate. Capacitatea rinichiului de a excreta sodiul, ca răspuns la o încărcătură sodată, este redusă precoce în insuficiența cardiacă şi joacă un rol important în puseele congestive.

Vasele periferice

Vasoconstricția arteriolară generalizată, secundară hiperstimulării neurohormonale, este responsabilă de creşterea rezistenței arteriale sistemice. Vasodilatația dependentă de endoteliu vaselor periferice, în special musculare, este alterată şi participă la senzația de oboseală, care se remarcă mai ales în timpul efortului fizic.

Muşchii

Importante anomalii structurale şi metabolice sunt constant observate la nivelul muşchilor scheletici, mai ales la pacienții cu o evoluție de lungă durată a IC. Aceste anomalii joacă un rol preponderent, dacă nu esențial, în senzația de oboseală la efort.

Capitolul 17.

FIZIOPATOLOGIA SISTEMULUI DIGESTIV

NOȚIUNI INTRODUCTIVE

Digestia este un proces complex rezultat al acțiunii cojugate a tuturor segmentelor tubului digestiv (cavitate bucală, esofag, stomac, intestin subțire, intestin gros) şi a glandelor anexe(glande salivare, pancreas, ficat).

Eficiența procesului de digestie presupune coordonarea permanentă a activității motorii, secretorii şi a celei de absorbție. Tulburarea uneia dintre aceste activități poate antrena disfuncții în mecanismul digestiei, respectiv al absorbției.

CAVITATEA BUCALĂ

Cavitatea bucală serveşte, mai ales, procesului de masticație prin care, cu ajutorul dinților, alimentele sunt atacate mecanic şi transformate parțial într-o masă omogenă, mult mai uşor influențate de secreția salivară.

Saliva este rezultatul secreției glandelor salivare mari (parotidă, submandibulară, sublinguale) şi mici (diseminate în toată mucoasa bucală).

Principalele funcții ale salivei sunt:

a) funcția excretorie – eliminare de uree, acid uric, amoniac, tiocianat, nitriți, metale grele (mercur, plumb, bismut);
b) funcția endocrină, prin hormoni proprii – Parotina – cu rol în stimularea proliferării cartilajului şi calcifierea dinților şi secreție de substanțe hormon-like – insulin-like, glucagon-like.
c) în patologia cariei dentare, prin intermediul **FCN** (factor de creştere al nervului) şi al FCE (factor de creştere epidermic).
d) funcția eritropoetică – eritropoetina a fost identificată în secreția salivară. Nu se ştie exact dacă aceasta îşi are originea la acest nivel sau saliva serveşte doar ca o cale de excreție a eritropoetinei;
e) menținerea integrității dinților – prin secreția de staterine (proteine salivare bogate în prolină);

f) menținerea echilibrului acido-bazic şi a ph-ului salivar prin sistemele tampon salivare $H_2CO_3/NaHCO_3$, NaH_2PO_4/Na_2HPO_4 şi prin intermediul ionului de amoniu provenit din degradarea ureei, care neutralizează surplusul de valențe acide;
g) activitatea antifungică-prin intermediul histatinelor (proteine secretate de glandele parotide).
h) secreția aglutinogenilor H,A,B din sistemul AB0;

Fiziopatologia secreției salivare

Volumul secreției salivare în 24 de ore este de aprox. 1000 – 1500 ml, cu un debit de 0,5 ml/minut. Factorii care influențează rata secreției salivare sunt:

- principali – gradul de hidratare al organismului, poziția corpului, expunerea la lumină, fumatul, ingestia de medicamente, etc.;
- secundari – vârsta, greutatea, graviditatea, mărimea glandelor salivare, factori psihici.

1. Modificările cantitative

În funcție de valoarea debitului salivar de repaus, se întâlnesc următoarele situații:

- hipersalivația (sialoreea) – debitul salivar de repaus mai mare de 0,5 ml/minut;
- hiposalivația (hiposialie, hipoptialism) – debitul salivar de repaus cuprins între 0,01- 0,05 ml/min;
- suprimarea secreției salivare (xerostomie sau aptialism) – în care debitul salivar de repaus este mai mic de 0,01 ml/minut.

Hipersalivația determină tulburări de masticație şi vorbire, aerogastrie, aerocolie, sau chiar tulburări neurovegetative la distanță (afecțiuni cardiace) şi uneori tulburări nervoase.

Hiposalivația fiziologică, se întlneste la: bătrâni; stări emoționale asociate cu senzația de frică; menopauza.

Hiposalivația patologică se întâlneşte în: paralizia nervului coarda timpanului; deshidratări (diaree, boli febrile); sindromul MicKulitz; sindromul Heerfordt din sarcoidoză; diabetul zaharat decompensat; medicamente parasimpaticolitice (atropina, tranchilizantele, opiaceele).

Hiposalivația se însoțeşte de senzația de arsură, deficit de masticație, deglutiție şi vorbire.

Suprimarea secreției salivare – aptialismul – se întâlneşte în: stomatitele cronice atrofice; sindromul Sjogren-Gougerot; radioterapie locală sau în vecinătatea glandelor salivare; insuficiența renală cronică cu uremie.

2. Modificările calitative ale salivației apar în stări fiziologice, dar – mai ales – în stările patologice: modificarea pH-ului salivar – normal 5,75 – 7,50 – prin eliminarea crescută a unor substanțe ca: ureea, acidul uric, glucoza; eliminarea de virusuri (rujeolă, poliomelită).

Tulburări senzitivo-senzoriale ale digestiei

Foamea, este necesitatea ingestiei de alimente în cantitate normală pentru a acoperi nevoile energetice ale organismului. Saţietatea este starea de confort de după ingestia de alimente. Foamea şi saţietatea sunt reflexe înăscute dependente de centrii hipotalamici (ventromedian centrul saţietăţii şi ventrolateral cel al foamei).

Apetitul reprezintă dorința de a ingera alimente chiar după ce senzația de foame a dispărut. Este un reflex dobândit educațional care poate suferi diverse tulburări.

Tulburari ale senzatiei de foame

1) Hiperorexia (polifagia) este accentuarea patologică a senzației de foame . Poate fi psihică - stări de suprasolicitare, sindroame de persecuție - în DZ sau în convalescența de după bolile infecțioase.

2) Hiporexia se caracterizează prin scăderea senzației de foame. Poate fi de cauză: *psihică* (stări conflictuale, pubertate), sau *metabolică*: cetoacidoza diabetică, insuficiența hipofizară sau suprarenaliană, hipertiroidie, faza acută a bolilor infecțioase, intoxicații endogene (uremie, corpi cetonici) sau exogene (digitala).

3) Anorexia este absența totală sau selectivă (pentru carne şi grăsimi în cancerul gastric) a senzației de foame.

4) Parorexia reprezintă alterarea apetitului, de exemplu :

- gravidele au anumite preferințe alimentare
- geofagia copiii ingeră pământ (parazitoze intestinale)
- pica – ingestia de cretă sau var la persoane cu afecțiuni psihice asociate probabil cu hipocalcemie
- coprofagia, necrofagia, zoofagie – în boli psihice grave.

Tulburările motorii la nivelul cavității bucale cuprind:

- tulburări ale procesului de masticație (tulburări de preluare în condițiile unui aparat masticator lezat, respectiv în condițiile unui aparat masticator intact);
- tulburări ale deglutiției: sindromul disfagic buco-faringian şi faringo-esofagian.

FIZOPATOLOGIA ESOFAGULUI

La nivelul esofagului se pot evidenția tulburări ale motilității, senzitivo-senzoriale şi modificări anatomice.

Activitatea motorie a esofagului reprezintă funcția sa majoră, respectiv transportul bolului alimentar din faringe în stomac.

Tulburările motorii esofagiene pot fi localizate la nivelul sfincterului esofagian superior (SES), sfincterului esofagian inferior (SEI), sau a corpului esofagian, cu afectarea fie a musculaturii striate din SES şi treimea superioară a esofagului, fie a musculaturii netede (SEI şi esofagul inferior), rareori putând afecta întregul corp esofagian.

Tulburări motorii primare ale musculaturii netede:

Acalazia, cunoscută şi sub denumirea de megaesofag sau cardiospasm, se caracterizează prin insuficienta relaxare a SEI în timpul deglutiției şi absența undelor peristaltice propulsive ale corpului esofagian.

Etiopatogenia bolii rămâne necunoscută. O parte din autori vorbesc despre o vagită provocată de leziunile degenerative ale plexului vegetativ intramural sau a ramurilor terminale vagale care inervează esofagul terminal.

Alți autori sunt adepții hipogeneziei congenitale (ereditare), bazându-se pe dezvoltarea insuficientă a ganglionilor parasimpatici periferici situați în plexul motor Aurebach şi pe analogia cu boala Chagas (o boală parazitară din Brazilia, unde parazitul tripanosoma cruzi produce leziuni în plexul Auerbach din cardia sau de la nivelul sfincterului intern al rectului).

O altă ipoteză pledează în favoarea hiperexcitabilității motoneuronilor vegetativi la stimuli colinergici. Presiunea intraesofagiană creşte după administrarea de medicamente parasimpaticomimetice – fapt ce susține această ipoteză.

Studii recente au demonstrat histochimic că, atât în SEI, cât şi în corpul esofagian, concentrația de VIP este mult scăzută.

La 2/3 din acalazici s-au pus în evidență o serie de auto-anticorpi antiproteină ce transportă dopamina la nivelul celulelor plexului mienteric. Cuplarea acestor anticorpi cu antigenele de pe suprafața plexului poate iniția distrugerea acestuia. De asemenea, s-a constatat scăderea concentrației NO (neurotransmițător inhibitor al SEI) la nivelul SEI şi treimii inferioare a esofagului. Scăderea sau absența NO împiedică relaxarea SEI.

- Calazia-scăderea tonusului bazal al SEI

Tulburări motorii secundare ce interesează musculatura netedă

Colagenozele – atât în sclerodermiile difuze (85%), dar mai ales în sindromul CREST. Afectarea survine frecvent la femei între 40-50 de ani. La examenul manometric se evidențiază , în 75% din cazuri, diminuarea amplitudinii

undelor propulsive, până la dispariția lor în esofagul inferior. Esofagoscopia pune în evidență un esofag rigid, neanimat de unde peristaltice.

Diabetul zaharat - manifestările apar în special la bolnavi cu neuropatie autonomă periferică şi la bărbați. Studii recente arată o corelație mai bună cu tulburările psihice observate la aceşti bolnavi.

Alcoolul – în intoxicația acută se constată scăderea undelor peristaltice şi presiunii în SEI; uneori apar contracții simultane. Tulburările apar la persoane cu n uropatie periferică şi constau în diminuarea undelor peristaltice primare şi secundare, apariția de contracții nespecifice.

Boala de reflux gastro-esofagian (RGE) reprezintă totalitatea simptomelor (pirozis, regurgitație, dureri retrosternale, sialoree) produse de refluxul conținutului gastric în esofag.

Esofagita peptică - este indusă de RGE. Se observă tulburarea secvenței undelor peristaltice după deglutiție, unde peristaltice de amplitudine joasă, răspuns anormal la distensia cu balonaşul. Se remit după tratament antisecretor intens.

În etiopatologia refluxului gastro-esofagian intervin 3 grupe de factori:

1) Incompetența mecanismelor antireflux;

2) Stimularea chemoreceptorilor cu apariția pirozisului şi a mecano-receptorilor responsabili de apariția durerii;

3) Scăderea factorilor de apărare şi intensificarea acțiunii factorilor agresivi (HCL, pepsină, acizi biliari).

Hernia gastrică transhiatală - hernierea unei porțiuni a esofagului terminal şi/sau stomacului prin hiatusul diafragmatic în mediastin.

După mecanismele de producere, se cunosc 4 tipuri de hernie hiatală:

prin alunecare (cea mai frecventă), prin rulare (hernia paraesofag), hernii hiatale mixte (prin rulare şi alunecare) şi hernie hiatală prin brahiesofag sau esofag scurt congenital

Modificări anatomice:

Diverticulii esofagieni – reprezintă dilatații sacciforme ale esofagului, ce conțin toate straturile anatomice ale acestuia.

Pseudo-diverticulii - reprezintă dilatații esofagiene care nu conțin în peretele lor decât mucoasă şi submucoasă, fără strat muscular.

Tulburările senzoriale sunt reprezentate de:

- sindromul disfagic – consecință a spasmului sau tulburărilor de dinamică esofagiană;
- pirozisul – senzația de arsură retrosternală asociată cu eructații acide;

- eructația – eliminarea, cu zgomot la exterior, a gazelor din stomac;
- regurgitația – revenire alimentelor din stomac în esofag, fără efort de vărsătură;
- ruminația – regurgitații repetate.

FIZIOPATOLOGIA MOTILITĂȚII GASTRICE ŞI A APARATULUI SFINCTERIAN

Buna desfăşurare a activității motorii a stomacului necesită o coordonare perfectă între tonus, peristaltism şi activitatea secretorie. Tonusul gastric asigură adaptarea permanentă a stomacului la conținut. Peristaltismul realizează amestecul bolului alimentar cu sucul gastric, transformarea lui în chim şi evacuarea fracționată în duoden.

1) *Tulburări de tonus: hipotonia, atonia, hipertonia, spasmul.*

În *hipotonie,* stomacul nu se poate mula pe conținutul său şi astfel alimentele se acumulează în partea inferioară a stomacului, care se lărgeşte. Adesea, hipotonia este însoțită de hipoperistaltism şi hiposecreție gastrică. Se favorizează fermentarea alimentelor.

Hipertonia însoțeşte cel mai adesea unele boli gastrice organice (boala ulceroasă, gastrita) sau funcționale, precum şi unele boli extragastrice (inflamații apendiculare, colică hepatobiliară, colică renală, hipertiroidie), în intoxicații cu plumb şi nicotină.

Spasmul este forma extremă de creştere a tonusului, provocată de cauze gastrice sau extragastrice.

2) *Tulburări ale peristaltismului: hiperperistaltism, hipoperistaltism, dilatația acută a stomacului.*

Hiperperistaltismul este o stare pur funcțională care apare la marii fumători, nevrotici, în tulburări de tranzit piloric. Se caracterizează prin poziția înaltă a stomacului care prezintă mişcări peristaltice frecvente, ce pot realiza strangulări funcționale însoțite de dureri.

Hipoperistaltismul este întâlnit de obicei în atonia gastrică, caşexie, boli infecțioase. Poate fi generalizat sau localizat, în funcție de de cauza care îl determină. În neoplaziile gastrice difuze, peristaltismul este abolit.

Dilatația acută de stomac este un sindrom determinat de abolirea tonusului şi peristaltismului gastric. Stomacul este flasc, destins de propriile secreții şi de cele care refluează din duoden.

FIZIOPATOLOGIA SECREȚIEI GASTRICE

Cea mai importantă substanță anorganică din sucul gastric este *acidul clorhidric,* prezent în cantitate de 1,8 – 2,3g%o, din care 0,7 – 1,4 g%o sub formă liberă şi aproape 1g%o sub formă combinată.

Secreția gastrică este rezultatul amestecului produşilor elaborați de celulele glandelor mucoase: glande fundice, pilorice şi cardiale.

Celulele parietale ale porțiunii fundice secretă HCl şi factor intrinsec (o glicoproteină cu rol de transport şi de protejare a vitaminei B12 împotriva digestiei peptice). Celulele principale (zimogene) ale regiunilor fundice şi antrului produc pepsinogen.

În 24 de ore se secretă 1200 – 2000 ml de suc gastric.

Sucul gastric neamestecat cu alimentele are un pH de 1,5 – 2,5. În compoziția sucului gastric intră:

* 99.4% apă;

* 0,6% reziduu format din: substanțe anorganice, din care cea mai importantă este HCl si substanțe organice: enzime (pepsinogen, labferment, lipaze), acid lactic, acid citric, mucină.

Acidul clorhidric: exercită un efect bactericid, activează pepsinogenul, denaturează proteinele şi le pregăteşte pentru acțiunea proetolitică a pepsinei, transformă Fe^{3+} în Fe^{2+} absorbabil în contact cu mucoasa duodenală.

- *Pepsina* scindează proteinele în albumoze şi peptone;

- *Lipaza* transformă grăsimile emulsionate în acizi graşi şi glicerol;

- *Labfermentul*, în prezența Ca^{2+}, precipită cazeinogenul solubil, transformându-l în cazeină şi paracazeină;

- *Mucina* asigură protecția mucoasei gastrice față de acțiunea pepsinei şi a HCl.

Tulburările secreției gastrice sunt: cantitative şi calitative.

1) *Hipersecreția* (chiar şi în absența excitantului alimentar) este, cel mai adesea, asociată cu hiperaciditatea.

Hipersecreția funcțională este determinată de stimularea celulelor parietale ca urmare a activării vagale sau umorale prin gastrină, iar cea organică poate fi determinată de leziuni ale mucoasei gastrice sau de sporirea numărului total de celule parietale.

2) *Hiposecreția* se produce prin factori ce afectează celulele parietale fundice sau care deprimă mecanismele de stimulare ale secreției şi poate să apară În: afecțiuni gastrice (gastrita atrofică din anemia Biermer, cancer gastric), afecțiuni endocrine (hipogonadism, hipertiropidism, diabet, maladia Addison) sau arfecțiuni generale (deshidratări, boli infecțioase acute, sarcină).

3) *Tulburările secreției de mucus* - la bolnavii cu ulcer duodenal există hiposecreție, în timp ce la cei cu gastrită hipertofică apare hipersecreție de mucus.

4) *Tulburări ale secreției de pepsină.* Secreția de pepsinogen este stimulată nervos de vag şi umoral de gastrină. Hipersecreție şi hiperaciditatea sunt adesea însoțite de creşteri de pepsinogen, fără însă a exista întotdeauna o corelație cu secreția de HCl.

5) *Tulburări ale secreției de HCl.*

Hiperclorhidria – hiperaciditatea (HCl liber > 110 mEq/24 ore, iar aciditatea totală > 170 mEq/24 ore).

Hipersecreția şi hiperaciditatea tulbură digestia intestinală şi absorbția, producând steatoree şi diaree apoasă. Secreția acidă a stomacului poate fi o cauză de grave alterări anatomice ale esofagului în cazul refluxului gastroesofagian.

Hipoclorhidria – hipoaciditatea (aciditatea totală < 55 mEq/24 ore şi Hcl liber sub 50% față de normal).

Fiziologic, apare la bătrâni, la muncitorii care lucrează la temperaturi înalte. Cantitativ, sucul gastric poate fi normal sau crescut.

Anaciditatea – aclorhidria (absența HCL şi un pH al sucului gastric de 6 după stimulare farmacodinamică). Se întâlneşte la 4% din tineri sănătoşi şi 14-20% la bolnavii spitalizați.Aclorhidrie adevărată histamino-refractară se întâlneşte în gastrita atrofică, cancer gastric, anemia pernicioasă, boala Addison, la subnutriti

Achilia gastrică - lipsa secreției de HCl şi a pepsinogenului, dar cu persistența secreției de mucus. Din punct de vedere etiologic se întâlnesc:

* achilia gastrică constituțională;
* achilia dobândită, care după cauză poate fi:
  - gastrică: gastrite cronice progresive, gastrite secundare ulcerelor vechi, neoplasmelor gastrice, hepatitelor cronice, uremiei;
  - infecțioasă – după boli infecțioase;
  - toxemică – secundar unor boli maligne, caşexiei;
  - reflexă – prin reflex viscero-visceral (colecistită cronică);
  - endocrină: hipertiroidie, hipofuncție gonadică, boala Addison, diabet zaharat;
  - psihogenă: situații conflictuale, emoții puternice.

FIZIOPATOLOGIA GASTRITELOR

Definiție:

Gastritele sunt leziuni inflamatorii acute sau cronice ale mucoasei gastrice apărute după contactul acersteia cu diverse substanțe agresive sau ca urmare a scăderii marcate a debitului sanghin mucosal.

Clasificare

Gastrite acute

a) *gastritele acute hemoragice-erozive* produse de: antiinflamatoriile nesteroidiene şi steroidiene, citostatice, roentgenterapie, cobaltoterapie, diverse stări de şoc; alcool;

b) *gastrite acute produse de Helicobacter pylori*

Gastritele cronice:

a) *infecțioase*(90% produse de Helicobacter pylori)

b) *autoimune:*

* Gastrita atrofică autoimună (tip A) şi a corpului gastric;
* Gastrita atrofică antrală (tip B) şi pangastrita (AB);

3. Forme speciale de gastrita (gastritele hiperplazice)

* Boala Menetrier;
* Gastrita hiperplazică şi hipersecretantă;
* Gastrita Zollinger-Ellison;
* Gastrita bontului gastric.

Etiopatogenia gastritelor acute

Cele mai frecvente cauze de gastrită acută hemoragico-erozivă sunt medicamentele (aspirina şi alte AINS), alcoolul şi stresul.

Aspirina acționează prin mecanism direct şi indirect.

Acțiunea directă se produce în urma difuzării aspirinei în citoplasma celulelor mucoasei gastrice. În mediul acid gastric, aspirina este neionizabilă şi liposolubilă. În citoplasmă (mediu alcalin), aspirina disociază, eliberând ioni de hidrogen care destabilizează funcția oxidativă mitocondrială, distruge membrana lizozomilor, cu eliberare de enzime proteolitice şi lipolitice. Acest proces are ca rezultat liza celulelor epiteliului gastric sub acțiunea corozivă şi peptică a sucului gastric, fenomen ce favorizează apariția eroziunilor şi a fenomenului de retroresorbție a ionilor de hidrogen în submucoasă.

Acțiunea indirectă constă în inhibarea ciclooxigenazei, cu scăderea sintezei de prostaglandine endogene, în special PGE1, PGE2, PGI2 şi diminuarea consecutivă a secreției de mucus şi bicarbonat, scăderea fluxului sanghin mucosal, creşterea secreției acide gastrice şi a migrării leucocitelor în mucoasa gastrică.

Alcoolul poate determina fenomene inflamatorii ale mucoasei gastrice, în special după consumul în cantități şi concentrații mari. Ca agent liposolubil, afectează membrana celulelor epiteliale de suprafață, determinând necroze şi eroziuni, urmate de retrodifuziunea ionilor de hidrogen în submucoasă.

Stresul – în special în stările de şoc însoțite de insuficența unor organe vitale poate determina apariția ulcerațiilor mucoasei gastrice.

Etiopatogenia gastritelor cronice

Gastritele cronice infecțioase şi autoimune

90% din gastritele cronice sunt de cauză infecțioasă, fiind produse de Helicobacter pylori, şi 10% de cauză autoimună.

Dintre enzimele produse de Helicobacter pylori, ureaza transformă ureea în CO_2 şi amoniac care neutralizează acidul clorhidric, alcalinizând astfel sucul gastric – ceea ce asigură viabilitatea vibrionului.

Proteinazele şi fosfolipazele digeră mucusul, membrana apicală şi celulele epiteliului mucoasei gastrice, reducându-i astfel proprietățile hidrofobe.

Catalazele protejează vibrionul împotriva fagocitozei leucocitare.

Gastritele atrofice de cauză autoimună se întâlnesc în anemia Biermer şi afectează, cu predilecție, corpul şi fundusul gastric.

Patogenia autoimună este dovedită de prezența anticorpilor anticelulă parietală şi antifactor intrinsec, conducând la scăderea masei de celule parietale, ceea ce determina absorbția inadecvată a vitaminei B12 şi instalarea anemiei Biermer. Cu toate acestea, numai 20% dintre pacienții cu gastrită cronică autoimună evoluează către anemie Biermer.

Gastrita atrofică antrală (B) şi pangastrita (AB) – sunt forme de gastrită cronică caracterizate prin modificări de tip atrofic, metaplazic şi inflamator, cu afectarea inițială şi preponderentă a antrului, şi ulterior, a corpului gastric, cu o distribuție multifocală a leziunilor – determinată de factori exogeni, în special de Helicobacter pylori.

Gastritele cronice hiperplazice

Acestea se caracterizează prin hiperplazia celulelor epiteliale, care determină îngroşarea pliurilor gastrice – nu prin mărirea în volum a celulelor, ci prin înmulțirea numărului lor.

FIZIOPATOLOGIA ULCERULUI PEPTIC

Ulcerul peptic este o boală specific umană, caracterizată anatomic prin prezența unei ulcerații ce interesează mucoasa şi muscularis mucosae, fapt ce o deosebeşte de gastrita acută erozivă.

Etiopatogenie. Ulcerul gastro-duodenal este rezultatul dezechilibrului dintre factorii de agresiune şi de apărare ai mucoasei gastro-duodenale.

Factorii de agresiune sunt reprezentați de hipersecreția clorhidropeptică, cu acțiune corozivă şi caustică asupra mucoasei, Helicobacter pylori şi acizii biliari.

Factorii de apărare sunt reprezentați de calitatea şi cantitatea secreției de mucus şi bicarbonați, de rezistența celulelor epiteliale, de integritatea vascularizației mucoasei gastro-duodenale şi factorii de citoprotecție.

Tabel XLV. **Factori etiopatogenici in ulcerul gastric şi ulcerul duodenal**

FACTORI DE MEDIU	**Ulcer gastric**	**Ulcer duodenal**
Consum de aspirină, AINS	+++	+
Fumat	+++	+++
FACTORI GENETICI		
Grupul sanguin 0	-	+++
Starea de nesecretor de Ag de grup sanguin	-	+++
Hiperpepsinogenemia I	-	+++
FACTORI FIZIOPATOLOGICI		
Secreția acidă	±	+++
Mecanismele secreției acide:		
Populatia de celule parietale□	-	+++
Tonusul vagal□	±	+++
Gastrinemia	+	++
Lipsa inhibiției post-prandiale	+	+++
Sensibilitatea celulelor parietale la gastrină	N	+++
Evacuarea gastrică	întârziata	rapida
Helicobacter pylori	60%	92%
Acizii biliari	+++	-
SISTEMUL DE APARARE		
Bariera mucocarbonică□	+++	++
Flux sanguin□	++	±
Integritatea epiteliului mucoasei	++	++

Legenda : □crescut; □scăzut – absent
± neconcludent
+ importanta minora; ++ importanta medie; +++ foarte important
N - normal

Factorii de agresiune

1) Hipersecreția de acid clorhidric şi pepsină a fost considerată ca principal factor în ulcerogeneza gastro-duodenală.

Cauzele hipersecreției de HCl sunt multiple:

- numărul crescut de celule parietale la pacienții cu ulcer duodenal
- creşterea tonusului vagal - Hipertonia vagală este dovedită de existența unui debit acid bazal crescut anulat de anticolinergice şi de vagotomia chirurgicală la pacienții cu ulcer duodenal.
- hipersensibilitatea celulelor parietale la gastrină şi la stimularea vagală este o altă explicație a hipersecreției clorhidropeptice la pacienții cu ulcer duodenal.

Cauzele hipersecreției de pepsină. În ulcerul gastro-duodenal din cele şapte forme de pepsină cunoscute este intens prezentă pepsina I, care constituie 20% din totalul formelor de pepsină.

3) *Helicobacter pylori* (HP) produce ulcer gastro-duodenal atât prin mecanism direct cât şi indirect. Mecanismul direct intervine prin citotoxinele eliberate de acesta (proteaze, fosfolipaze, catalaze) şi este întreținută de mediatorii inflamației de tip LB4, fosfolipaza A2, factorul de activare plachetară. Mecanismul indirect este legat de producerea de urează de către HP şi crearea unui mediu alcalin permanent în jurul celulelor secretante de gastrină. Acest pH alcalin crează condițiile stimulării continue a secreției de gastrină şi, implicit de ioni de hidrogen în exces. Acelaşi mediu alcalin este răspunzător de inhibarea secreției de somatostatină de către celulele D (în mod normal somatostatina inhibă secreția de gastrină).

3) Acizii biliari constituie un factor agresiv prin refluxul duodeno-gastric, cu acțiune detergent în special asupra membranei apicale a celulelor mucoasei gastrice. Componentele refluxului duodeno-gastric cu efect deterget asupra mucoasei gastrice sunt reprezentate de acidul deoxicolic, chenodeoxicolic, acidul colic, lizolecitina (cu efect mucolitic intens).

Factorii de apărare sunt reprezentați de:

a) factorii preepiteliali sau bariera mucobicarbonică;
b) factorii epiteliali reprezentați de rezistența celulelor mucoasei gastro-duodenale;
c) factorii post epiteliali reprezentați de integritatea circulației sanguine gastro-duodenale;
d) factori de citoprotecție (PG, FCE).

Ulcerul duodenal este rezultatul intensificării acțiunii factorilor agresivi asupra mucoasei duodenale.

Infecția cu Helicobacter pylori se asociază cu creşterea riscului de ulcer duodenal. La 95-100% dintre pacienții cu ulcer duodenal s-a evidențiat prezența anticorpilor anti-Helicobacter pylori. Pe de altă parte, doar 15-20% dintre persoanele infectate cu Helicobacter pylori dezvoltă ulcer duodenal sau ulcer gastric în timpul vieții, ceea ce demonstrează intervenția altor posibili factori patogeni în etiopatogenia bolii ulceroase. Deoarece debitul acid maximal, ca răspuns la stimularea cu gastrină, nu revine la valori normale după eradicarea infecției cu Helicobacter pylori în ciuda scăderii nivelului gastrinemiei, este posibil ca la aceşti pacienți să existe genetic un număr crescut de celule parietale.

Creşterea secreției clorhidro-peptice din ulcerul duodenal poate fi rezultatul următorilor factori:

1) Stimularea vagală crescută;

2) Masa crescută a celulelor parietale;

3) Hipersensibilitatea celulelor parietale la secreția de gastrină;

4) Creşterea activității anhidrazei carbonice la o valoare dublă comparativ cu persoanele sănătoase;

5) Inhibiția insuficientă a secreției acide.

Rolul factorilor genetici. Ulcerul duodenal este de 3 ori mai frecvent la rudele de gradul I ai pacienților cu ulcer duodenal, comparativ cu populația generală. De asemenea, pacienții cu ulcer duodenal au o frecvență mai mare a grupei sanghine 01 şi status non-secretor (absența secreției antigenelor de grup sanghin în sucul gastric), şi se asociază cu antigenele de histocompatibilitate $HLAB_5$.

Fumatul este asociat cu o creştere a incidenței ulcerului duodenal, datorată – se pare – rolului inhibitor al nicotinei asupra secreției pancreatice de bicarbonat.

Anxietatea cronică şi stresul pot exacerba, sau pot fi chiar factori declanşatori ai ulcerului duodenal.

Frecvent, ulcerul duodenal se asociază cu ciroza hepatică (ficatul nu mai neutralizează histamina), pancreatita cronică (scăderea nivelului de bicarbonat), emfizemul pulmonar cronic (prin hipoxie şi hipercapnie determină creşterea secreției acide gastrice), hiperparatiroidismul (excesul de calciu creşte nivelul seric de gastrină şi stimulează celulele parietale).

Localizarea ulcerului duodenal este preponderent pe peretele anterior (52%), urmată de localizarea pe peretele posterior (33%), marea curbură (7%), mica curbură (5%), vîrful bulbului duodenal (3%).

Ulcerul gastric. La fel ca şi în cazul ulcerului duodenal, *secreția clorhidro-peptică* joacă un rol important în patogenia ulcerului gastric.

În contrast cu ulcerul duodenal, *secreția acidă* este mai redusă sau chiar normală, în timp ce adevărata aclorhidrie (absența răspunsului secretor acid la stimularea cu pentagastrină) nu apare, aproape niciodată, la pacienții cu ulcer gastric.

10% dintre pacienții cu ulcer gastric au şi ulcer duodenal.

De asemenea, un rol important în patogenia ulcerului gastric îl are *infecția cu Helicobacter pylori* (prin mecanismele descrise la ulcerul duodenal).

Evacuarea gastrică este întîrziată în ulcerul gastric în comparație cu ulcerul duodenal.

Refluxul duodeno-gastric poate contribui la lezarea mucoasei gastrice antrale, ceea ce va permite retrodifuziunea ionilor de hidrogen în submucoasă.

FIZIOPATOLOGIA PANCREASULUI EXOCRIN

Pancreasul, glandă anexă a tubului digestiv, îndeplineşte două funcții: exo- şi endocrină.

Secreția pancreasului exocrin, sucul pancreatic, conține enzimele digestive(tripsinogen, amilază, lipază) şi bicarbonat necesar digestiei şi absorbției principiilor alimentare.

Pancreasului endocrin, prin insulele Langerhans, sintetizează hormonii ce reglează metabolismul (insulina, glucagonul, somatostatina, PP) şi utilizarea produşilor finali de digestie în organism.

Fiziopatologia pancreatitei acute

Pancreatita acută este un proces inflamator acut al pancreasului, cu afectarea variabilă a altor structuri tisulare învecinate, sau altor organe şi sisteme.

Epidemiologie. Pancreatita acută reprezintă peste 15% din urgențele abdominale. Pe sexe, incidența bolii este 3/1 în favoarea femeilor.

Etiologie

1. Litiaza şi colecistita cronică favorizează refluxul de bilă în canalul Wirsung, producînd astfel activarea enzimelor la nivelul pancreasului (insitu)

2. Etilismul cronic (peste 100 g alcool/24 h) determină fie hepatită cronică, fie pancreatite cronice calcifiante pe fondul cărora pot apare fenomene de pancreatită acută. Consumul de alcool poate induce pancreatita acută prin mai multe mecanisme

3. Infecțiile virale – frecvent cu virusul urlian, ECHO, Coxakie sau micoplasme;

4. Medicamentele cu acțiune toxică asupra acinilor pancreatici: diureticele, tetraciclinele, clonidina;

5. Toxine : veninul de scorpion, insecticide organofosforice, alcool metilic;

6. Cauze vasculare :

a) vasculite – LES, purpura trombotică trombocitopenică

b) HTA malignă

c) embolizări ateromatoase

7. Cauze ereditare – atacurile de pancreatită acută apar în copilărie sau la tinerețe şi evoluează spre pancreatită cronică în contextul unei hiperlipoproteinemii tip I, IV, V

8. Cauze endocrine – Hiperparatiroidismul

Secreția de PTH creşte nivelul calciului seric, care la rîndul său, creşte permeabilitatea ductelor pancreatice şi accelerează activarea tripsinogenului în tripsină

9. Factori traumatici : traumatisme abdominale închise, sfincterotomia, endoscopia;

10. Cauze idiopatice : hipertonii ale sfincterului Oddi, microlitiaze biliare

Patogenie

Pancreatita acută este rezultatul procesului de activare al enzimelor pancreatice (în principal al tripsinei) şi de autodigestie a pancreasului. În condiții fiziologice, enzimele pancreatice sunt stocate în glandă sub formă de precursori inactivi (zimogeni sau proenzime) şi sunt eliminate în duoden în această formă inactivă. La acest nivel, enterokinaza activează tripsinogenul în tripsină şi aceasta, la rîndul ei, activează celelalte enzime pancreatice (chimiotripsinogenul, carboxipeptidazele, fosfolipaza A2, elastaza).

Orice mecanism care va permite prezența tripsinei active în interiorul pancreasului va conduce la activarea in situ a celorlalte enzime şi în consecință, la pancreatita acută. (Fig. 49)

Acest proces este inhibat, pe de o parte, de inhibitorul pancreatic al tripsinei (sintetizat în celula acinară şi transportat împreună cu proenzimele), şi pe de altă parte, de un complex de inhibitori proteazici reprezentați de: alfa1antitripsina, alfa2macroglobulina, antichimiotripsina, inhibitorul colesterazei. Indiferent de calea prin care se realizează inițierea activării enzimatice (în sistemul canalar sau intracelular), desfăşurarea procesului de autodigestie al pancreasului depinde de echilibrul dintre activatorii enzimatici şi sistemul inhibitor antiproteazic, cu activarea mediatorilor inflamatori în țesutul pancreatic şi extrapancreatic.

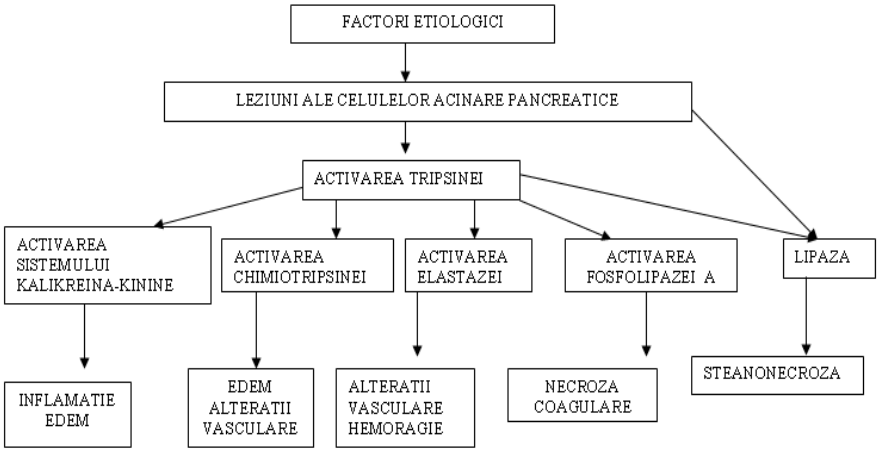


Fig. 49. **Patogenia pancreatitei acute**

Complicații

Şocul este rezultatul deshidratării prin vărsături, pierdere de plasmă în spațiul retroperitoneal, vasodilatației şi creşterii permeabilității vasculare.

Encefalopatia pancreatică este rezultatul atît al difuziunii enzimelor în circulația sistemică, dar şi al tulburărilor circulatorii locale.

Hiperglicemia ce însoțeşte crizele de pancreatită acută se datorează creşterii concentrației de glucagon, cortizol şi a catecolaminelor circulante.

Disfuncția pulmonară este rezultatul acțiunii fosfolipazei A2 asupra surfactantului pulmonar, eliberării radicalilor liberi de oxigen, cu producerea de alterări endoteliale şi creşterea permeabilității capilare.

În cadrul pancreatitei acute severe se poate instala un sindrom de coagulare intravasculară diseminată, declanşat prin eliberarea proteazelor active în circulația sistemică, activarea sistemului Kinină-Kalicreină, şi consecutiv a cascadei coagulării ce poate conduce la deces.

Fiziopatologia pancreatitei cronice

Pancreatita cronică reprezintă inflamația cronică a pancreasului, asociată cu fibroză, care evoluează cu atrofia progresivă a parenchimului glandular şi pierderea treptată a funcțiilor exo- şi endocrine.

Este o boală diferită de pancreatita acută *şi nu o consecință a acesteia*.

Etiopatogenie

Exceptînd *alcoolul* şi *obstrucțiile nonalcoolice* ale ductului pancreatic principal, patogenia pancreatitei cronice nu este clarificată încă.

Pancreatita cronică de cauză alcoolică este numită şi *pancreatita „ducturilor mici”*, deoarece secreția pancreatică abundentă şi foarte bogată în enzime favorizează precipitarea acestora, urmată de obstrucția ductelor pancreatice.

Alcoolul este răspunzător şi de alterarea sintezei pancreatice a unei glicoproteine inhibitorii **PSP** – numită şi *litostatină* – cu rol de inhibiție a formării calculilor. **PSP** a fost evidențiată în cantitate mare în dopurile proteice şi calculii pancreatici. Rolul ei în patogenia pancreatitei cronice este controversat, ca şi cel al proteinei $\mathbf{GP_2}$ omoloage – răspunzătoare de formarea calculilor la nivel renal.

Pancreatita cronică alcoolică poate apărea şi în lipsa precipitatelor proteice intraductale, *situație explicată prin efectul toxic direct al alcoolului asupra parenchimului pancreatic*, cu apariția necrozei grase interstițiale, urmată de fibroză perilobulară şi distorsiune ductală.

Alte cauze ale pancreatitei cronice:

- *malnutriția, ereditatea*, *hiperparatiroidismul, hiperlipoproteinemia*, *hepatopatiile cronice* (ciroza, hepatita cronică agresivă, steatofibroza), *stenoza oddiană* .

Pancreatita cronică se manifestă clinic prin *durere, sindrom de malabsorbție, diabet.*

SINDROMUL DE MALABSORBȚIE

Este un sidrom clinic care se traduce prin semne de carență alimentară, deşi aportul de nutrimente este normal, totodată în materiile fecale regăsindu-se cantități importante de alimente nedigerate sau parțial digerate.

Malabsorbția trebuie diferențiată de maldigestie (tulburare a digestiei intraluminale sau mucosale) care este doar o componentă a malabsorbției, şi de malasimilare, deoarece ea presupune - pe lîngă digestie, absorbție şi transport – şi utilizarea în scopuri energetice şi plastice a principiilor alimentare la nivel celular şi molecular.

Sindromul de maldigestie - malabsorbție poate fi împărțit în trei faze:

1) <u>*Faza intraluminală*</u> .

Lipidele, proteinele şi carbohidrații alimentari sunt hidrolizate şi solubilizate de secrețiile biliare şi pancreatice. Lipidele sunt descompuse de lipaza pancreatică în monogliceride şi acizi graşi, care împreună cu sărurile biliare formează micelii. Miceliile sunt importante pentru solubilizarea şi absorbția vitaminelor liposolubile (A,D,E,K). Proteinele sunt hidrolizate de proteazele pancreatice la di- şi tripeptide şi aminoacizi. Alterarea digestiei intraluminale poate fi cauzată de concentrații insuficiente de enzime pancreatice sau săruri biliare.

a) Insuficiența pancreatică poate fi produsă de pancreatita cronică, fibroza chistică sau cancerul pancreatic. Enzimele pancreatice pot fi inactivate în lumenul intestinal datorită hipersecreției de acid (sindrom Zollinger-Ellison). Avînd , în general, ca rezultat steatoreea semnificativă – adesea mai mare de 20-40g/24h – ducînd la scăderea ponderală, distenie abdominală, flatulență şi scaune voluminoase, grăsoase, cu miros respingător. Digestia proteinelor şi carbohidraților este mai puțin afectată şi în general nu este semnificativă. Deoarece funcția micelică şi absorbția intestinală sunt normale, semnele altor deficite de substanțe nutritive şi vitamine sunt rare.

b) Concentrațiile scăzute de săruri biliare pot fi datorate obstrucției biliare sau afecțiunilor hepatice colestatice. Deoarece sărurile biliare sunt absorbite în ileonul terminal, rezecția intestinală sau bolile care afectează această regiune (de exemplu boala Crohn) pot duce la insuficiența intraluminală de săruri biliare. Distrugerea sau pierderea de săruri biliare poate fi cauzată si de suprapopularea bacteriană, hipersecreția acidă sau medicamente care leagă sărurile biliare – de exemplu colestiramina.

Concentrațiile insuficiente de săruri biliare intraluminale duc la steatoree uşoară (acizi graşi şi monogliceride), în general sub 20g/24h. Scăderea ponderală este minimă. Este frecventă alterarea absorbției vitaminelor liposolubile (A,D,E,K), favorizînd hemoragiile, osteoporoza şi hipocalcemia. Pierderea intestinală de săruri biliare în colon poate produce o diaree secretorie apoasă.

2) *Faza mucoasă*

Necesită o suprafață suficient de mare de epiteliu intestinal intact. Enzimele marginii în perie sunt importante în hidroliza dizaharidelor şi a di- sau tripeptidelor. Malabsorbția anumitor elemente nutritive poate apărea ca rezultat al deficitului izolat al unei enzime la nivelul marginii în perie. Cu excepția deficitului de lactază, acestea sunt afecțiuni congenitale rare, care se manifestă în copilărie.

3) *Faza de absorbție*

Obstrucția sistemului limfatic împiedică absorbția chilomicronilor şi lipoproteinelor. Aceasta poate duce la apariția steatoreei şi a unor pierderi enterice semnificative de proteine sau „enteropatia cu pierdere de proteine".

Afecțiuni asociate sindromului de malabsorbție

1) Sprue celiac sau enteropatia glutenică este o boală caracterizată prin lezarea difuză a mucoasei intestinului subțire proximal. Este frecvent asociată cu antigenele HLA de clasa II: HLA-DR_3 şi HLA-DQw_2. Se presupune că la persoanele susceptibile genetic, glutenul –posibil în combinație cu o infecție

virală – poate determina un răspuns inflamator mediat celular şi umoral, al cărei rezultat este inflamația şi distrugerea mucoasei. Se manifestă clinic prin: scădere ponderală, diaree cu steatoree, echimoze la traumatisme minime (datorate deficitului de vitamină K), hiperkeratoză (deficit de vitamină A), ameliorare clinică la dieta fără gluten. 10% dintre pacienți pot prezenta o erupție cutanată herpetiformă pe trunchi, scalp şi gît. Modificările de laborator depind de gradul de afectare intestinală.

2) Boala Whipple este o afecțiune multisistemică cauzată de infecția cu bacilul Tropheryma whippelli. Sursa de infecție este necunoscută, dar nu au fost semnalate cazuri de răspîndire a bolii de la om la om. Se caracterizează clinic prin febră, diaree cu steatoree, scădere ponderală, artrite migratorii, limfadenoapatii şi atingeri oculare de tip uveită, retinită şi hemoragii retiniene.

Tratamentul antibiotic duce la o ameliorare clinică spectaculoasă în decurs de cîteva săptămîni.

3) Suprapopularea bacteriană. În mod normal, intestinul subțire conține un număr mic de bacterii. Suprapopularea bacteriană, de orice cauză a intestinului subțire, poate avea ca rezultat malabsorbția prin mai multe mecanisme:

a) Deconjugarea bacteriană a sărurilor biliare poate duce la formarea inadecvată de micelii, scăderea absorbției lipidelor cu steatoree;

b) Metabolizarea anumitor elemente nutritive de către bacterii reduce absorbția vitaminei B_{12} şi a hidraților de carbon;

c) Trecerea acizilor biliari şi a hidraților de carbon neabsorbiți în colon produce o diaree osmotică şi secretorie.

4) Sindromul de intestin scurt este o afecțiune însoțită de malabsorbție care apare secundar excluderii unei porțiuni din intestinul subțire. Cauzele cele mai frecvente la adulți sunt boala Crohn, infarctul mezenteric, enterita de iradiere şi traumatismele.

Tipul şi gradul de malabsorbție depind de lungimea şi localizarea rezecției şi de gradul de adaptare a intestinului rămas.

Rezecția de ileon terminal are ca rezultat malabsorbția sărurilor biliare şi a vitaminei B12, care sunt absorbite în mod normal în această regiune. Acizii graşi rămaşi neabsorbiți se leagă de Ca, diminuînd absorbția acestuia şi crescînd absorbția de oxalat. Se pot forma şi calculi renali oxalici. Calculii biliari de colesterol sunt şi ei frecvenți din cauza scăderii sărurilor biliare.

Tablou clinic

Pe plan clinic, sindromul de maldigestie-malabsorbție se distinge prin manifestări digestive şi carențiale cu răsunet asupra stării generale a bolnavului.

A. *Manifestările digestive*. Simptomul cheie caracteristic este diareea osmotică şi/sau secretorie. Este o diaree cronică cu 5-6-10 scaune pe zi. Scaunele sunt moi, păstoase de fermentație sau de putrefacție. în care se recunosc chiar alimente nedigerate. De cele mai multe ori diareea nu este însoțită de crampe, din care motiv a fost numită *diaree mută*. Colicile intestinale sunt mai rar întîlnite şi se datorează inflamației produsă de flora bacteriană care colonizează tubul digestiv.

Diareea este însoțită de *tulburări dispeptice necaracteristice* : balonare, flatulență, glosită la care se asociază stomatită şi ragade la comisura buzelor.

B. *Manifestările carențiale* se justifică prin pierderea de proteine, vitamine, săruri minerale, grăsimi, hidrați de carbon şi apă. Aceste carențe au repercusiuni asupra diferitelor organe şi sisteme: muscular, cutanat şi osos, sistem endocrin, nervos şi hematopoetic.

a. Carența de Ca^{2+} vitamină D_2, Mg^{2+}, zinc şi proteine explică manifestările cutanate, musculare şi osoase. Pielea este aspră, uscată, cu leziuni de keratoză, descuamare fină sau diverse eczeme din cauza lipsei de vitamină A, PP, D_2, zinc şi acizi graşi esențiali.

Tetania latentă sau manifestă se explică prin lipsa de Ca^{2+}, Mg^{2+} şi vitamina D_2. Cu timpul, musculatura devine flască, hipotonă, iar forța musculară scade.

Osteoporoza şi fracturile spontane se datorează lipsei de Ca^{2+} şi proteine care formează matricea osoasă.

b. Carența de fier, vitamină B_{12}, B_6 şi folați justifică anemia hipocromă sau macrocitară, iar lipsa vitaminei K şi C explică purpura şi sângerările la nivelul mucoasei nazale şi gingivale.

c. Carența de vitamină A duce la apariția xeroftalmiei, iar a vitaminelor B_1, B_{12} şi B_6 determină apariția neuropatiei senzitivo-motorii.

d. Pierderea de proteine duce la hipoproteinemie, edeme carențiale, scăderea puterii de apărare şi apariția infecțiilor intercurente virale şi bacteriene. Pentru sinteza de globuline, cu funcție de anticorpi, este absolută nevoie de proteine de înaltă valoare biologică din lapte, brânză, carne şi ouă.

e. Manifestările endocrine de tip insuficiență hipofizară (cu amenoree sau scăderea potenței la bărbat) şi insuficiența suprarenală au drept cauze carențele de P, vitamine şi acizi graşi esențiali, respectiv colesterol. Hiperparatiroidismul secundar este rezultatul lipsei de Ca^{2+} şi vitamina D_2.

C. *Manifestările de ordin general* reprezintă răsunetul multiplelor carențe asupra organismului ca întreg. Bolnavii sunt apatici, astenici, slăbiți, denutriți, cu deficit ponderal marcat (de gradul I, II sau III),. Au musculatura „topită", abdomenul excavat, pomeții, coastele, crestele iliace şi genunchii ies în relief când ajung la caşexie.

FIZIOPATOLOGIA INSUFICIENȚEI HEPATICE

Insuficiența hepatică este un sindrom funcțional întîlnit în boli hepatice cu etiologie diferită şi reprezintă o prăbuşire a funcțiilor hepatocelulare, determinată de o necroză masivă a hepatocitelor , în urma unor agresiuni virale toxice, ischemice sau de altă natură.

Pe plan clinic, îmbracă forme *acute* şi *cronice*. IHA (insuficiența hepatică acută) realizează tabloul *encefalopatiei hepatice* şi are ca substrat anatomopatologic leziuni acute de *citoliză* (citonecroză), *steatoză* sau *colestază acută intrahepatică.*

IHC (insuficiența hepatică cronică) este codificată, în raport cu gradul tulburărilor funcționale, manifestările clinice şi stadiul evolutiv al bolii de bază, în trei forme: *latentă, manifestă* şi *terminală.* Se întâlneşte în principalele boli hepatice cu evoluție cronică.

Etiologie

IHA apare în diferite boli hepatice:

- *hepatita acută virală* forma gravă, fulminantă (atrofia acută galbenă a ficatului;

- *intoxicații acute cu substanțe toxice hepatice:* tetraclorură de carbon, metanol, antigel, intoxicații cu ciuperci;

- *intoxicații acute cu medicamente hepatotoxice*: tranchilizante, antidepresive, anticonvulsivante, antiinflamatoare nesteroidice, anabolizante, antibiotice (mai ales tetraciclina) tuberculostatice, citostatice, diuretice şi anestezice (Halotan);

- *angiocolita acută* şi *leptospiroza ictero-hemoragică,* care determină o insuficiență acută hepatorenală;

- *steatoza acută de sarcină;*

- *sindromul Reye* cauzat de infecții acute hepatotrope cu virus gripal, herpetic sau cu virus varicelo-zosterian;

- *sindromul Zieve* întîlnit în hepatita cronică activă, în ciroza hepatică etanolică cu hiperlipemie şi anemie hemolitică (acantocitoză).

IHC, pe fondul căreia pot să apară episodic manifestări de encefalopatie portală, se întîlneşte în bolile hepatice cronice:

- *hepatita cronică activă, cirozele hepatice de diverse etiologii, cancerul hepatic primar sau secundar.*

Fiziopatologie

Ficatul deține un rol important în metabolismul proteic, glucidic, lipidic, în ureogeneză, în metabolismul bilirubinei şi în sinteza acizilor biliari, inactivarea hormonilor, în coagularea sîngelui şi în menținerea volemiei.

A. Ficatul şi metabolismul glucidic

În menținerea echilibrului glucidic al organismului, ficatul intervine prin două funcții: glicogenoza şi glicogenoliza. În reglarea glicemiei, ficatul cooperează cu insulina, glucagonul, catecolaminele, corticoizii şi somatotropul.

a.Glicogeneza.

Glicogenul este principala formă de depozitare a glucozei în ficat. Glucoza adusă de alimente şi absorbită la nivelul intestinului subțire este depusă în prezența insulinei sub formă de glicogen. Insulina stimulează glicogensintetaza - enzimă care în prezența uridindifosfatului transformă glucoza în glicogen.

b. Gliconeogeneza

Ficatul are capacitatea de a transforma aminoacizii glucoformatori, acizii graşi (glicerolul) şi acidul lactic în glucoză. Principala sursă pentru neoformarea de glucoză este reprezentată de aminoacizii glucoformatori.

c. Glicogenoliza

Reprezintă procesul de scindare a glicogenului în glucoză care este eliberată în sînge şi folosită de țesuturi în scopuri energetice. Principalii hormoni care potențează glicogenoliza sînt glucagonul şi catecolii, la care se adaugă cu un rol secundar cortizolul, tiroxina şi somatotropul.

Tulburările metabolismului glucidic generate de afecțiunile hepatice sînt *hipoglicemia şi hiperglicemia* .

În *IHA generată de citonecroză* sau *steatoză acută,* hipoglicemia este un sindrom important întrucît agravează simptomele nervoase, creierul fiind cel mai sensibil țesut la scăderea glicemiei. Pătrunderea glucozei în celula nervoasă se face prin osmoză şi nu necesită prezența insulinei. Celula nervoasă, hematia şi leucocitul nu au receptori insulinici şi folosesc glucoză care pătrunde prin gradient osmotic. Cauza hipoglicemiei rezidă în scăderea rezervelor de glicogen şi în blocarea sau inhibiția procesului de neoglicogeneză, secundare leziunilor de citonecroză şi steatoză acută hepatocitară.

În *cancerul hepatic primitiv,* hipoglicemia se datorează atît procesului de citonecroză, cît şi secreției (de către hepatocitul malign) a unor substanțe fals insulinice(insulin-like).

Hiperglicemia poate să reflecte o stare de scădere a toleranței la glucoză în hepatita cronică şi ciroza hepatică. Scăderea toleranței la glucoză în prezența unei insulinemii normale sau crescute sugerează, în bolile hepatice cronice, o rezistență periferică față de insulină. De asemenea, ficatul - din cauza deficitului funcțional - nu mai poate asigura glicogenogeneza, fapt ce explică nivelul ridicat al glicemiei. În schimb, în ciroza din hemocromatoză, apare un diabet pancreatogen care explică hiperglicemia insulinodependentă.

B. Ficatul şi metabolismul proteic

Ficatul îndeplineşte multiple funcţii intervenind în sinteza şi catabolismul aminoacizilor, în sinteza proteinelor plasmatice, în ureogeneză, în sinteza factorilor de coagulare, în enzime specifice hepatocitare.

a. Metabolismul aminoacizilor

Aminoacizii alimentari ajunşi pe calea venei porte la ficat sînt utilizaţi fie în scopuri anabolice, fie catabolice, prin dezaminare oxidativă şi transaminare. Prin dezaminare oxidativă majoritatea aminoacizilor neesenţiali sînt sintetizaţi de ficat cu ajutorul a două enzime cheie: ASAT (aspartat-amino-transferaza) în vechea denumire GOT, şi ALAT (alanin-amino-transferaza) în vechea denumire GPT.

b. Ficatul participă la ***sinteza ureei,*** transformînd NH_3 - gaz toxic - în uree pe calea ciclului Krebs-Henseleit cu participarea a 4 aminoacizi: ornitină, citrulină, acid aspartic, arginină. Conversia argininei în uree şi ornitină este ireversibilă. În condiţii fiziologice, NH_3 rezultă din mai multe surse, de unde trece în sînge şi ajunge în ficat.

În bolile hepatice acute şi cronice, NH_3 nu mai poate fi convertit în uree din cauza leziunilor de citonecroză şi steatoză, care duc la insuficienţa hepatocelulară acută sau cronică. Există mai multe cauze care, în cazul bolilor hepatice cronice, explică hiperamoniemia.

- Excesul de amoniac de origine intestinală prin regim hiperproteic sau hemoragie digestivă provocată de ruptura varicelor esofagiene;

- În cadrul *insuficienţei hepatorenale funcţională sau organică* scade filtrarea renală şi ureea creşte în sînge, de unde prin difuziune trece în intestin. Aici, ureazele bacteriene transformă ureea în NH_3 iar acesta este absorbit pe cale portală la ficat - unde nu mai poate fi transformat în uree

c. Sinteza de proteine, factori de coagulare şi enzime

Ficatul intervine în sinteza de albumine care are loc la nivelul ribozomilor. Se ştie că albuminele au rol în menţinerea presiunii coloid osmotice şi în procesul de filtrare şi reabsorbţie .

În IHC manifestă scade *sinteza de albumine*, scade presiunea coloid osmotică,explicînd astfel apariţia edemului şi o dată cu apariţia hipertensiunii portale, hipoalbuminemia contribuie şi la apariţia ascitei.

Hepatocitul sintetizează *fibirinogenul* şi factorii din *complexul protrombinic*. *Vitamina K* activează enzimele din reticulul endoplasmatic hepatic, facilitînd sinteza FII, FV, FVII, FX şi a preteinelor C şi S.

În IHA şi IHC scade sinteza complexului protrombinic - fapt ce explică hemoragiile cutaneo-mucoase.

Ficatul participă şi la sinteza *alfa şi betaglobulinelor şi apoproteinelor* care asigură transportul lipidelor în sînge.

Ficatul sintetizează o serie de enzime proprii, cum sînt *aminotransferazele* şi *enzimele de eliminare*: *fosfataza alcalină, leucin-aminopeptidaza, gamaglutamiltransferaza şi 5-nucleotidaza.*

În bolile hepatice acute sau cronice, prin modificarea în permeabilitatea membranelor hepatocitare plasmatice (vine în contact cu capilarul sinusoidal) sau prin necroza hepatocitelor, are loc fuga enzimelor din celule în sînge. Astfel, titrul ridicat al ALAT şi ASAT pledează pentru leziunea necrotică şi degenerativ distrofică a hepatocitului.

În *colestaza acută sau cronică* creşte titrul enzimelor de eliminare ce sugerează obstrucția canalelor biliare intrahepatice.

C. Ficatul şi metabolismul lipidic

Ficatul captează acizii graşi mobilizați din țesutul gras sau proveniți din grăsimile alimentare digerate şi apoi absorbite pe cale sangvină. În ficat acizii graşi sînt esterificați şi transformați în trigliceride (TGL). O mică parte din acizii graşi sînt folosiți pentru *esterificarea colesterolului* sau *arşi* pe calea *betaoxidării* pînă la CO_2 şi corpi cetonici. Cel mai multe dintre TGL sînt combinate cu o apoproteină de tip A, B, C sau E şi părăsesc ficatul, convertite în lipoproteine (VLDL).

a. Ficatul *sintetizează colesterol* prin condensarea a două molecule de CoA, care formează acidul mevalonic. Acesta, prin triplă fosforilare şi condensări succesive, se transformă în sqalen, lanosterol şi colesterol. Ficatul sintetizează zilnic 1-2 g de colesterol, din care 1/3 este esterificat cu ajutorul *enzimei lecitin-colesterol-acyl-transferaza.* Esterificarea se face pe seama acizilor garşi. Colesterolul liber şi esterificat este lansat în circulație după combinare cu o *apoproteină de tip A I,A II, B, sau C III şi E* sub forma de LDL şi HDL (colesterol aterogen şi respectiv colesterol antiaterogen).

Colesterolul din HDL este utilizat de toate celulele pentru reînnoirea lipidelor de membrană, cît şi în sinteza hormonilor steroizi - corticosuprarenali şi sexuali.

Sub influența 7 alfa colesterol hidroxilazei, o parte din colesterol este transformat în *acid colic şi dezoxicolic,* care prin combinare cu *acizii glicocolic şi taurocolic formează sărurile biliare* . Pe cale biliară ajung în intestin avînd rol în digestia grăsimilor şi absorbția cizilor graşi şi vitaminelor liposolubile şi totodată sînt supuşi unui circuit hepatoenterohepatic.

O parte din *colesterolul eliminat* pe cale biliară este transformat sub acțiunea enzimelor bacteriene în *coprostanol.* Produs în cantitate mare, acest derivat poate avea rol cancerigen în tumorile de colon.

În IHA şi IHC *scade procesul e esterificare a colesterolului* şi raportul fracției *colesterol esterificat/colesterol total.* În acelaşi timp, *scade şi sinteza de apoproteine* care asigură lansarea în circulație a colesterolului.

D. Rolul ficatului în metabolismul medicamentelor şi hormonilor

Ficatul este organul principal de inactivare a acestor substanțe prin procese de reducere şi apoi de conjugare. *În procesele de reducere* intervin numeroase enzime: *oxidaze, reductaze, oxidoreductaze, hidroxilaze, dezaminaze, glutation S aryltransferaze şi enzimele din sistemul macrosomal* P_{450}.

Prin *reacții de conjugare* cu acidul *glicuronic,* cu *sulfații¸* cu *glicină* şi *taurină,* se formează produşi inactivi care sunt eliminați pe cale renală sau pe cale biliară şi intestinală.

Prin reacții de oxido-reducere enzimatică şi conjugare cu acidul glcuronic sau cu sulfați, medicamentele sunt transformate în metaboliți inactivi care sunt eliminați pe cale renală sau biliointestinală.

În hepatitele cronice şi cirozele hepatice, din cauza insuficienței hepatocitare prin *leziuni distrofice*, de *citonecroză,* de *steatoză* şi prin procesul de *fibroză* care duce la reducerea masei hapatocitare funcționale, *scad procesele de inactivare hormonală.* Consecințele clinice ale deficitului de inactivare hormonală sunt *manifestările* endocrine. La bărbați apare *ginecomastia, pierderea libidoului, impotență sexuală*, iar la femei *amenoreea, metroragiile, căderea libidoului şi sterilitatea.*

Deficitul de inactivare a hormonilor steroizi explică prezența *steluțelor vasculare, a mucoaselor şi palmelor carminate – eritroza palmară şi plantară.*

Edemul şi ascita prezente în ciroza hepatică au ca explicație şi faptul că ficatul nu poate inactiva *aldosteronul, ADH* şi *estrogenii,* hormoni care măresc *retenția hidrosalină.*

E. TULBURĂRILE ECHILIBRULUI HIDRO-ELECTROLITIC ŞI ACIDO-BAZIC ŞI FICATUL

Tulburările electrolitice sunt foarte variate:hipopotasemia (consecință, în principal, a alcalozei respiratorii şi a excreției renale de K în schimbul ionilor de hidrogen), hipocalcemia, hipomagneziemia, hipofosfatemia şi trebuie identificate prin explorări sistematice şi corectate corespunzător.

Modificările echilibrului acido-bazic constau în alcaloză respiratorie şi metabolică, asociată cu hipopotasemie şi acidoză metabolică(în principal în intoxicația cu paracetamol). Acidoza metabolică rezultă nu numai din acumulare de acizi organici în urma necrozei hepatocitare, dar şi din hipoxia tisulară, produsă prin hipoperfuzia tisulară determinată de tulburările microcirculației (înnoroirea vaselor mici, edem interstițial, modificarea tonusului vasomotor) şi scăderea extracției tisulare de oxigen, cu componentă de acidoză lactică.

Encefalopatia hepatică- mecanisme patogenice

Encefalopatia hepatică este o manifestare comună a bolilor hepatice care determină IHA sau IHC. Simptomele caracteristice encefalopatiei hepatice sunt de ordin neuropsihic şi traduse prin tulburări de comportament şi cunoştință, de motilitate, de sensibilitate şi modificări ale reflexelor cutanate şi osteotendinoase.

Două mecanisme principale explică simptomele neuro-psihice:

1. Incapacitatea ficatului de a transforma NH_3 în uree, de a metaboliza acizii graşi cu lanț scurt (valeric, butiric, octanoic) şi aminoacizii aromați rezultați din catabolismul endogen (fenilalanină, tirozină, triptofan). De asemenea, prin scurtcircuitul porto-sistemic, o serie de falşi mediatori sinaptici de origine intestinală (tiramină, octopamină, beta-fenil-etanolamină) nu mai ajung în ficat pentru a fi neutralizați şi trec direct în sînge. Concentrația sanguină a acestor substanțe depăşeşte nivelele critice admise şi substanțele devin toxice pentru neuronii din SNC.

2. Tulburări importante în activarea neuronilor şi sinapselor din scoarța cerebrală, nucleii bazali, nucleii roşi, substanța neagră şi substanța reticulară, provocate de:

a) Intoxicația cu amoniac şi acizi graşi cu lanț scurt.

b). Blocarea sistemului dopaminergic din SR, nucleii bazali şi scoarța cerebrală cu falşi mediatori sinaptici, cum sunt octopaminele şi aminele aromate de origine intestinală provenite din acțiunea enzimelor bacteriene în procesul de putrefacție a resturillor proteice, care are loc în colon.

Factorii de risc (precipitanți, declanşatori) trebuie cunoscuți pentru a putea fi corectați şi preveni instalarea EP:

- Hemoragia Digestivă Superioară (HDS) agravează prin ischemia şi hipoxia acută funcțiile hepatice, iar prin produşii toxici rezultați din putrefacția intestinală: amoniac, octapamine, G.A.B.A.(acid gamaaminobutiric), deprimă activitatea substanței reticulare (SR) şi a scoarței cerebrale (SC).
- Infecțiile intercurente (viroze, pneumonii, pielonefrite, peritonite) afectează funcțiile hepatice, în special cele de ureogeneză şi detoxifiere.
- Abuzul de diuretice, sedative, proteine şi alcool.

Hipertensiunea portală (HTP)

***Definiție* - HTP** este un sindrom clinic caracterizat prin creşterea constantă a presiunii sîngelui în vena portă peste 10 mm col.apa, iar clinic prin apariția ascitei, circulației colaterale interne şi externe, splenomegaliei, edemului, hemoroizilor.

Etiopatogenie

HTP este fie rezultatul creşterii rezistenței în circulația porto-cavă (obstacol intrahepatic, subhepatic şi suprahepatic), fie cel al creşterii fluxului sanguin portal.

Obstacolul intrahepatic provocat de procesul de fibroză care distruge circulația sinusoidală este cea mai frecventă cauză de HTP în ciroza hepatică

Obstacolul subhepatic este produs de comprimarea trunchiului port în zona hilului de un *neoplasm hepatic* cu localizarea şi invadarea lobului pătrat sau caudat.

Obstacolul suprahepatic provocat de *tromboze* şi mai rar de compresia sau gîtuirea *venelor suprahepatice* (cancer hepatic, diafragm fibros).

Consecințele hipertensiunii portale:

1) *Ascita* **–** este consecința hipertensiunii portale şi a scăderii sintezei de albumine de către ficat. *HTP determină creşterea presiunii hidrostatice* în capilarele mezentero-peritoneale, împiedicînd reabsorbția filtratului capilar. *Hipoabumunemia* determină scăderea presiunii coloid-osmotice şi retenția apei în țesutul interstițial. *Hiperaldosteronismul secundar şi secreția crescută* de ADH antrenează o resorbție mare de apă şi sare la nivelul tubului distal şi determină creşterea volemiei şi a presiunii hidrostatice în capilare, împiedecînd reabsorbția lichidelor din interstițiu. La apariția ascitei mai contribuie şi o *insuficiență dinamică a limfaticelor hepatice şi intestinale,* care nu pot drena din interstițiile tisulare o cantitate prea mare de apă filtrată. Prin aceste mecanisme, în cavitatea abdominală se acumulează o mare cantitate de plasmă (pînă la 15 litri), determinînd astfel apariția ascitei.

2) *Edemul periferic,* la început decliv, ajunge cu timpul în stadiul de anasarcă şi interesează jumătatea inferioară a corpului. Fiziopatologic, *hipoalbuminemia* joacă rol principal, alături de ceilalți factori menționați mai sus.

3) *Circulația colaterală externă şi internă .*

- *Circulația colaterală externă cavo-cavă* se desemnează pe flancuri şi este dată de turgescența venelor epigastrice inferioare care fac anastomoză cu venele toracice laterale şi epigastrice superioare. Circulația externă porto-cavă apare la baza toracelui , venele turgescente pornesc de la ombilic spre unghiul epigastric şi rebordul falselor coaste. Venele de derivație sunt venele ligamentului rotund, venele ombilicale, epigastrice inferioare, mamare interne, azygos.

- *Circulația colaterală internă*, raportată la anastomozele portei este de trei feluri:

a) *Circulația portoesofagiană* prin deschiderea anastomozelor dintre vena portă, gastroduodenală, esofagiană şi azygos. Dă naştere la varice esofagiene şi ale marii tuberozități gastrice şi expune bolnavul la hemoragie digestivă superioară;

b) *Circulația între vena portă, venele mezenterice şi rectală* generează hemoroizi interni şi externi care sîngerează sau duc la tromboflebita hemoroidală;

c) *Circulația colaterală retroperitoneală* între venele Retzius şi venele lombare superioare provoacă un *transsudat retroperitoneal* care, la bolnavii cu ascită,impietează filtrarea renală şi contribuie la apariția *insuficienței hepatorenale funcționale.*

4) *Gastropatia congestivă portală* **–** prezintă risc de hemoragie digestivă superioară, mai ales după consum de AINS.

5) *Splenomegalia congestivă* **–** deşi splenomegalia este asociată frecvent cu HTP, există o slabă corelație între presiunea din vena portă şi mărimea splinei. Splenomegalia poate fi asociată cu hipersplenismul .

6) Mai rar, HTP se asociază cu bacteriemie, perturbarea metabolismului medicamentelor şi a unor compuşi endogeni, encefalopatia porto-sistemică.

Capitolul 18.

FIZIOPATOLOGIA APARATULUI RENAL

NOȚIUNI INTRODUCTIVE

Abordarea fiziopatologiei renale va urmări evidențierea mecanismelor prin care sunt perturbate diversele funcții ale nefronului, generând: tulburări ale funcției glomerulare (glomerulopatiile), tulburări ale funcției tubulare (tubulopatiile), afecțiuni care rezultă în urma leziunilor sistemului tubulo-interstițial (nefritele interstițiale), tulburări care rezultă în urma afecțiunilor vasculare renale, asociate cu tulburări de irigație ale parenchimului renal.

Rinichiul prin cele 3 procese (filtrare, reabsorbție, secreție) intim corelate între ele realizează formarea urinii, prin care este asigurată izohidria şi izoionia mediului intern (Fig. 50). Funcțiile renale se materializează în: contextul eliminării de apă, prin:

- eliminarea reziduurilor azotate şi a produşilor toxici (uree, acid uric ş.a.);
- controlul eliminării electroliților (Na, K, Ca, P);
- controlul echilibrului acido-bazic (eliminarea acizilor nevolatili, fosfați, sulfați, secreția sărurilor de H);
- funcția hematopoietică (eritropoietina);
- controlul tensiunii arteriale (renina, medulina).

Funcțiile rinichiului sunt rezultatul activității nefronilor care din punct de vedere anatomic, topografic şi funcțional nu sunt omogeni. Astfel, nefronii situați în zona externă a corticalei reprezintă majoritatea nefronilor (7/8) sunt de dimensiuni mici, cu ansa Henle scurtă şi cu o suprafață de filtrare mică. Nefronii situați în treimea internă a corticalei – juxtamedulari – sunt în număr mic (1/8), dar au dimensiuni mari, au ansa Henle lungă şi o suprafață de filtrare mare.

Studii experimentale şi clinice au demonstrat la om că reducerea filtrării glomerulare survine când presiunea arterială sistemică scade sub 90 mm Hg. Rata de filtrare glomerulară depinde de mai mulți factori:

- presiunea efectivă de filtrare

- fluxul sanguin renal
- permeabilitatea membranei de filtrare şi suprafaţa ei.

Presiunea efectivă de filtrare (PEF) este rezultanta a mai multor presiuni care acţionează în sensuri diferite:

1. Presiunea hidrostatică (P_H) a sângelui din capilarele glomerulare, care acţionează în sensul trecerii apei prin membrană, are valoarea de 70-75 mmHg;

2. Presiunea coloid-osmotică (P_{CO}) sau oncotică a sângelui din capilarele glomerulare (presiunea proteinelor), care acţionează în sens opus, al reţinerii apei în capilarele glomerulare, are valoarea de 25-30 mmHg;

3. Presiunea din spaţiul urinar (capsula Bowmann) – P_B -, care este egală cu presiunea din tubi, acţionează în sens invers filtrării şi are valoarea de 5-10 mmHg.

$PEF = P_H – (P_{CO} + P_B) = 30- 40$ mmHg

$PEF = 70 – (25 + 5) = 30$ mmHg

Patologic, scăderea PEF se întâlneşte fie în scăderea P_H din insuficienţa cardiacă, şoc, deshidratare, fie în creşterea P_B din uropatiile obstructive (litiază renală, tumori ale căilor pielocaliceale, prostatite etc).

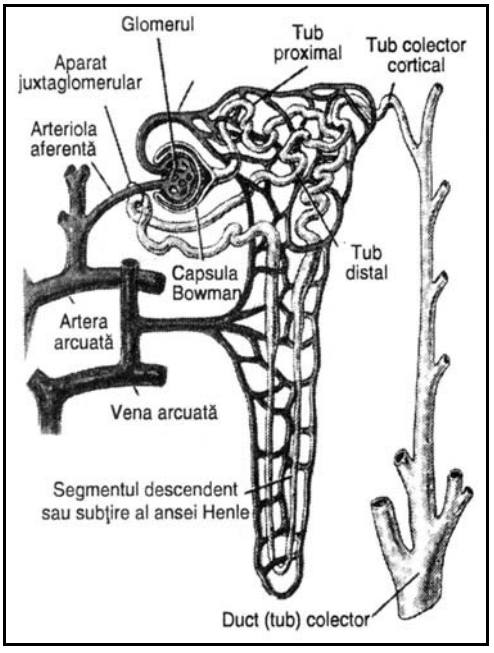


Fig. 50. **Anatomia funcţională a nefronului (după Guyton A, Fiziologia, 1999).**

Filtrarea glomerulară este influențată de: *mecanisme extrarenale* (activitatea cardiacă, oscilațiile tensiunii arteriale, compoziția sângelui, factori endocrini, factori neurovegetativi) şi *mecanisme renale* (sistemul renină-angiotensină, aldosteron, reflexul autonom miogen).

În condițiile unei insuficiențe circulatorii care îi afectează irigația, rinichiul răspunde prin multiple mecanisme de adaptare. Astfel, prin modificări ale rezistenței vasculare renale, organismul este capabil pentru o perioadă să evite consecințele grave ale unei perfuzii neadecvate asupra funcției rinichilor. Din punct de vedere al mecanismelor fiziopatologice compensatorii mobilizate de către rinichi, în cazul reducerii fluxului plasmatic renal distingem o categorie preglomerulară şi o alta postglomerulară.

Adaptarea preglomerulară se realizează prin intermediul arteriolelor aferente, care îşi pot autoregla cantitatea de sânge ce perfuzează glomerulul prin inducerea de vasodilatație, datorită unui reflex miogenic de descreştere a rezistenței vasculare renale, precum şi prin feed-back tubulo-glomerular. La acestea se adaugă mecanismul hormonal-umoral, în special prin eliberare de prostaglandine I_2 (PGI_2) care contracarează efectul vasoconstrictor al catecolaminelor şi angiotensinei.

Adaptarea postglomerulară constă în modificări ale dinamicii arteriolei eferente, prin constricția acesteia, cu reducerea fluxului sanguin renal. Prin adaptarea postglomerulară se permite o reducere a debitului sanguin renal fără a compromite funcția de filtrare. Creşterea tonusului arteriolei eferente este realizată sub influența angiotensinei II şi survine ca un mecanism de rezervă.

TULBURĂRILE FILTRARII GLOMERULARE

Tulburările filtrării glomerulare pot fi: cantitative şi/sau calitative.

A. TULBURĂRILE CANTITATIVE ALE FILTRĂRII GLOMERULARE

Aceste tulburări se referă la modificări ale diurezei.

Diureza este volumul de urină eliminat în 24 h şi are valori cuprinse între 1,5-2 litri pe zi. Ea cuprinde o fracție obligatorie de 500 ml şi o fracție ajustabilă de 500-1500 ml. Cantitatea de urină eliminată depinde de: vârstă, greutate, temperatura mediului ambiant şi efortul fizic efectuat. Tulburările cantitative ale filtrării glomerulare sunt: *poliuria, oliguria* şi *anuria*.

Poliuria *este creşterea diurezei peste 2000 ml pe zi*. Ea poate fi fiziologică şi patologică.

Poliuria fiziologică este determinată de creşterea ratei de filtrare glomerulară în:

- Polidipsie: creşterea ingestiei de apă determină hipervolemie cu scăderea osmolarității plasmatice şi deci scăderea secreției de hormon

antidiuretic (ADH); ca urmare scade reabsorbția de apă la nivelul tubilor distali şi colectori şi se instalează poliuria;

- Frig: vasoconstricție cutanată cu distribuirea sângelui spre rinichi şi creşterea fluxului sanguin renal cu poliurie.

Poliuria patologică este determinată de incapacitatea rinichiului de a reabsorbi apa la nivelul tubilor renali. Se întâlneşte în:

- Diabet insipid: poliurie cu densitate urinară foarte mică prin scăderea ADH sau prin lipsa de răspuns a rinichiului la ADH;
- Poliurie osmotică: eliminare în urină de substanțe cu acțiune osmotică care atrag apa: glucoză, în diabetul zaharat sau ureea, în faza de recuperare a insuficienței renale acute;
- Pielonefritele cu pierdere de sare în afecțiuni tubulare, în care scade reabsorbția de Na.

Oliguria *este scăderea diurezei sub 500 ml pe zi,* adică o cantitate suficientă pentru menținerea vieții.

Anuria *este scăderea diurezei sub 100 ml pe zi.*

Ambele tipuri de scădere a diurezei pot avea 3 cauze: prerenale, renale, postrenale.

1. *Cauzele prerenale* sunt acelea care determină scăderea fluxului plasmatic renal (Fig. 51):

- scăderea volumului de sânge (hipovolemia): hemoragii, arsuri, pierdere de apă prin vărsături sau diaree, acumulare de apă în sectorul interstițial (edeme),
- scăderea debitului cardiac: valvulopatii (stenoza aortică sau mitrală), tamponada cardiacă, aritmii (fibrilație ventriculară, tahicardii paroxistice supraventriculare sau ventriculare), infarct de miocard cu şoc cardiogen,
- vasoconstricție renală în condițiile în care există vasodilatație sistemică: şocul septic sau alergic (anafilactic), sindromul hepatorenal (complicație a cirozei hepatice, în care se produce redistribuirea debitului cardiac, cu scăderea fluxului plasmatic renal),
- medicamente care împiedică autoreglarea circulației renale: inhibitori de ciclooxigenază (ex: aspirina).

Scăderea perfuziei renale determină reducerea presiunii hidrostatice şi, ca urmare, scade PEF. În consecință, scade filtrarea glomerulară şi scade diureza (funcția tubulară este normală).

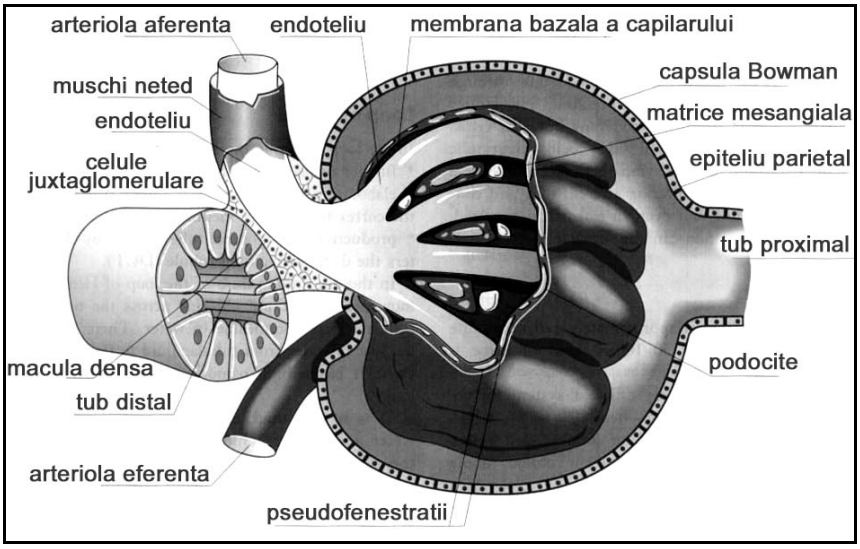


Fig. 51. **Structura şi funcțiile glomerulului (după Guyton A, Fiziologia, 1999)**

2. *Cauzele renale intrinseci* sunt determinate de :

- cauze glomerulare: infiltratul inflamator glomerular scade suprafața de filtrare,
- cauze tubulare: necroza tubulară acută determinată de substanțe nefrotoxice sau de ischemie (dacă hipovolemia este prelungită apare necroza ischemică a tubilor renali - deci o cauză inițial prerenală - care poate determina necroza tubilor şi astfel devine o cauză renală intrinsecă)

3. *Cauzele postrenale* sunt determinate de obstrucția căilor renale la orice nivel (tubi, ureter, uretră). Creşterea presiunii la nivelul capsulei Bowmann scade presiunea de filtrare.

B. TULBURĂRILE CALITATIVE ALE FILTRĂRII GLOMERULARE

Membrana filtrantă glomerulară este semipermeabilă datorită structurii sale ca o sită; ea nu permite trecerea în urină a unor molecule mari care sunt importante pentru economia organismului (celule sanguine, proteine), dar permite trecerea unor molecule mai mici (glucoză, aminoacizi, K, Na, apă). O parte din aceste substanțe care trec prin filtrul glomerular sunt reabsorbite la nivel tubular.

Tulburările calitative se referă la prezența în urină a acestor constituienți anormali: proteine, hematii, leucocite, cilindrii.

Proteinuria **reprezintă eliminarea de proteine prin urină.**

Normal, un adult pierde prin urină numai 150 mg de proteine pe zi, cantitate care nu este decelabilă prin tehnici obişnuite; de aceea, se poate spune că proteinuria este absentă. Din cantitatea menționată, 15 mg sunt albumine şi restul alte proteine sanguine la care se adaugă proteina secretată de ramul ascendent al ansei Henle, proteină numită uromucoid sau proteina Tamm-Horsfall.

Eliminarea prin urină a peste 150 mg proteine pe zi se numeşte *proteinurie patologică*.

Clasificarea proteinuriei patologice (Tabel XLVI):

1. Proteinuria glomerulară se produce prin 2 mecanisme:

➢ pierderea selectivității electrice: astfel, membrana devine mai puțin electronegativă şi se pierd în special albumine - *proteinurie selectivă*. La electroforeza proteinelor urinare, peste 80% din proteine sunt proteine cu greutate moleculară mică (albumine). Leziunile glomerulare sunt minime şi prognosticul afecțiunii este bun.

➢ pierderea selectivității de mărime presupune alterarea gravă a membranei glomerulare (de obicei, mecanismul este imun). Ca urmare se pierd prin urină şi proteine cu greutate moleculară mai mare decât cea a albuminelor (β-globulinele, γ-globulinele). La electroforeza proteinelor urinare, se găsesc în urină toate tipurile de proteine: albumine, globuline, fibrinogen. Se spune că electroforeza urinară este identică cu cea a serului. Acest tip de proteinurie numită *proteinurie neselectivă* apare în leziuni glomerulare grave, iar prognosticul afecțiunii este sever.

După durată, proteinuria este fie *intermitentă* sau *permanentă*.

Proteinuria intermitentă (neselectivă, benignă) apare în următoarele circumstanțe:

- în efort fizic, când sângele este deviat spre musculatura aflată în activitate se produce ischemia membranei filtrante şi creşterea permeabilității sale;
- în febră, când are loc vasodilatația la nivelul arteriolelor aferente şi creşterea permeabilității membranei filtrante;
- în insuficiența cardiacă, când scade debitul cardiac şi se instalează ischemia renală;
- în ortostatismul prelungit, la persoane cu lordoză accentuată: coloana vertebrală lombară compresează pe venele renale producând stază şi ischemie cu o creştere a permeabilității membranei filtrante.

Proteinuria permanentă este determinată de obicei de boli glomerulare grave (glomerulopatii). După intensitate, poate fi:

- proteinurie moderată (*sindrom nefritic*) caracterizată prin:
  - intensitate 1-3 g/zi
  - este neselectivă, deci arată o leziune imună a membranei filtrante
  - este caracteristică pentru glomerulonefrita acută poststreptococică
- proteinurie severă (*sindrom nefrotic)* caracterizată prin:
  - intensitate peste 3 g/zi,
  - este selectivă, de obicei, deci arată o leziune minimă a membranei filtrante
  - este caracteristică pentru sindromul nefrotic.

Tabel XLVI. **Clasificarea fiziopatologică a proteinuriilor**

Origine	Mecanism	Etiologie
Prerenală	Greutate moleculară mică a proteinelor	Mielomul multiplu, leucemiile, procese tumorale, hemoglobinurie, mioglobinurie
Renală **Glomerulară**	Creşterea permeabilității membranei glomerulare prin mecanisme autoimune sau/şi infecțioase	Glomerulonefrită acută, glomerlonefrită cronică, glomerulonefrozele (lipoidică, amiloidă), glomeruloscleroză diabetică, periarterită nodoasă, seroterapie (boala serului), vaccinări, medicamente.
	Hipoxie renală	Proteinurie de efort, vasoconstricția capilarelor glomerulare.
	Stază sanguină renală	Proteinuria ortostatică, tromboza sau compresiunea pe venele renale şi vena cavă inferioară, insuficiența cardiacă dreaptă sau globală, sarcina.
Tubulară	Reabsorbția redusă prin tubulopatii toxice şi microbiene Deficiențe congenitale	Intoxicații cu substanțe nefrotoxice minerale, organice, bacteriene (exogene şi endogene). Sindromul Toni-Debre-Fanconi, boala Wilson, galactozemia, boala Hartnup
Postrenală	Sângerarea căilor urinare extrarenale sau ale org. din vecinătate	Calculoză, TBC, tumori, traumatisme urogenitale.
	Infecții urinare, secreții ale glandelor genitale la bărbați.	Cistită, prostatită, uretrită Secreție spermatică.

2. Proteinuria tubulară presupune eliminarea de proteine cu masă moleculară mică care trec membrana glomerulară şi nu sunt reabsorbite la nivelul tubilor renali proximali. Aceste proteine sunt: lizozimul şi β_2-microglobulina. Prezența lor în urină este marker de proteinurie tubulară.

Proteinuria tubulară apare în afectarea tubilor din:

- pielonefrită,
- nefropatie analgezică: după ingestie de fenacetină,
- nefropatie după substanțe nefrotoxice: mercur, săruri ale metalelor grele,
- mielom multiplu.

3. Proteinurie de cauză extrarenală. Dacă în plasmă există proteine anormale în cantitate mare, ele sunt filtrate la nivel glomerular, dar nu pot fi absorbite tubular, deoarece tubii renali nu au mecanisme active de reabsorbție pentru ele. Exemplu: mielomul multiplu este un cancer a plasmocitului în care se secretă lanțuri uşoare de imunglobulină, care se elimină prin urină; aceste proteine se numesc proteine Bence- Jones.

Hematuria

Hematuria reprezintă eliminarea prin urină de peste 1-3 hematii pe câmp microscopic la femeie şi peste o hematie pe câmp microscopic la bărbat. Normal, prin filtratul glomerular trec până la 1000 de eritrocite pe minut. Hematuria este clasificată în:

1.Hematurie glomerulară, determinată de boli glomerulare în care creşte permeabilitatea membranei filtrante; această hematurie este, de obicei, asociată cu proteinurie de cauză glomerulară:

- glomerulonefrite de cauze diferite,
- vasculite (alergice) care afectează vascularizația glomerulară: sindrom Henoch-Schönlein.

Hematiile care trec prin membrana glomerulară, odată ajunse la nivelul tubilor distali, se pot uni prin intermediul proteinei Tamm-Horsfall şi pot forma cilindri hematici. În consecință, prezența cilindrilor hematici reprezintă un marker de hematurie glomerulară.

2.Hematuria de cauză nonglomerulară este determinată de leziuni ale vaselor căilor urinare postglomerulare. De aceea, nu este însoțită de proteinurie şi de cilindri hematici: litiază renală, cancer renal, TBC renal, traumatisme renale sau ale căilor excretorii, infarct renal, cistită hemoragică, stări de hipocoagulare (trombocitopenii, hemofilie).

Leucocituria

Leucocituria reprezintă eliminarea prin urină a peste 5 leucocite pe câmpul microscopic. Normal, prin filtratul glomerular trec până la 2000 leucocite pe minut. Leucocituria exprimă o inflamație a rinichiului sau a căilor urinare.

După originea leucocitelor se disting:

1. Leucociturie genitală, întâlnită în uretrite, metrite, trichomoniază vaginală.

2. Leucociturie renală sau urinară, care poate fi de tip aseptic, când nu există floră microbiană în sedimentul urinar (ex.: TBC renal) şi de tip septic, în pielonefrita acută, când în sumarul de urină găsim piurie, proteinurie şi cilindrurie.

Leucocituria urinară de tip septic este produsă prin mecanism ascendent - în proporție de 80% şi prin mecanism descendent - în proporție de 20%. În cadrul mecanismului ascendent, pacientul prezintă leucociturie masivă, floră microbiană intens prezentă şi proteinurie absentă. Mecanismul descendent determină albuminurie masivă, leucociturie moderată şi bacteriurie absentă.

Celulele epiteliale apar în urină prin descuamarea căilor urinare. *Celulele poligonale* provin prin descuamarea uroteliului din vezică. Normal, acestea sunt prezente în număr mic. Eliminarea în număr crescut a celulelor poligonale arată o inflamație a vezicii urinare, numită cistită. *Celulele mici, rotunde* provin prin necroza tubilor renali; ele se însoțesc de cilindri epiteliali şi arată o necroză tubulară acută de cauză ischemică sau datorată substanțelor nefrotoxice.

Cilindrii sunt mulaje proteice ale lumenului tubilor distali şi colectori care se formează prin aglutinarea proteinelor la acest nivel, unde urina este acidă şi mai concentrată în elemente patologice.

Cilindrii pot fi:

1. *cilindri acelulari:*

- hialini: sunt formați din proteine (Tamm- Horsfall şi albumine); ei apar în cantitate mai mare în sindromul nefrotic,
- granuloşi: sunt formați prin degenerarea cilindrilor celulari,
- pigmentari: hemoglobinici, mioglobinici, bilirubinici.

2. *cilindri celulari*; sunt formați prin aglutinarea pe mulajul proteic a următoarelor elemente:

- hematii (cilindri hematici): în hematuria de cauză glomerulară (glomerulonefrite),
- leucocite (cilindri leucocitari): în infecțiile urinare înalte (pielonefrite),
- celule epiteliale (cilindri epiteliali): în necroza tubilor renali.

TULBURĂRILE FUNCȚIEI TUBULARE

Aceste tulburări interesează tubii contorți proximali şi distali. La nivelul tubilor renali se produc următoarele procese: de reabsorbție a unor substanțe utile pentru organism (proteine, aminoacizi, potasiu, fosfați, calciu, glucoză) şi de secreție a altor substanțe (ioni de hidrogen, acid uric, ioni de potasiu).

A) *AFECTAREA TUBILOR CONTORȚI PROXIMALI*

Funcția cea mai importantă este de reabsorbție a Na, K, glucoză, aminoacizi, fosfați, Ca, acid uric, bicarbonat.

Afecțiunile tubului contort proximal includ:

1. alterarea reabsorbției fosfaților
2. alterarea reabsorbției calciului
3. alterarea reabsorbției acizilor aminați
4. alterarea reabsorbției de glucoză

1. *Alterarea reabsorbției fosfaților* se întâlneşte în afecțiuni ereditare şi dobândite. Afecțiunile ereditare sunt reprezentate de sindromul Fanconi şi rahitismul vitamino D rezistent.

➢ sindromul Fanconi: este o atrofie a epiteliului tubului proximal, care induce un defect general de reabsorbție, şi determină aminoacidurie generalizată, calciurie, fosfaturie şi glucozurie. De aceea apar: deficiențe de creştere, rahitism rezistent la vitamina D (se pierd prin urină Ca şi fosfați), hipoglicemie.

➢ rahitismul vitamino D rezistent este incapacitatea tubului proximal de a reabsorbi fosfați. Pierderea lor prin urină produce hipofosfatemie cu demineralizarea oaselor - rahitism. Acest tip de rahitism nu mai răspunde la administrarea de vitamină D, pentru că este determinat de scăderea fosfaților.

Afecțiunile dobândite cu reabsorbția deficitară a fosfaților sunt reprezentate de: insuficiența renală cronică, hiperparatiroidism, hiperfuncție corticosuprarenală, intoxicații tubulare endogene cu proteine Bence-Jones, în mielomul multiplu, sau cu amoniac, în encefalopatia portală, şi intoxicații tubulare exogene cu medicamente (gentamicină).

2. *Alterarea reabsorbției calciului* apare în: hiperparatiroidii, aport excesiv de Ca^{++}, osteoliză, insuficiență renală cronică.

3. *Alterarea reabsorbției acizilor aminați* se întâlneşte în*:*

➢ boala Hartnup: este un defect de reabsorbție la nivelul tubului proximal a unor aminoacizi, interesând glutamina, asparagina, histidina, serina, fenilalanina, tirozina şi triptofanul. Acesta din urmă este utilizat de organism pentru sinteza de nicotinamidă. Deficiența de triptofan determină deficiența de nicotinamidă şi produce boala numită pelagră. Ea se manifestă sub formă de leziuni eritematoase, care apar pe pielea expusă la soare, precum şi sub formă de leziuni nervoase.

➢ cistinuria este caracterizată prin imposibilitatea de reabsorbție a cistinei, lizinei şi argininei. Cistina în cantitate mare precipită în urină şi formează calculi de cistină; astfel apare litiază renală care favorizează apariția unor infecții frecvente cu instalarea insuficienței renale cronice.

4. *Alterarea reabsorbției de glucoză* printr-un defect primar la nivelul tubilor proximali produce glucozurie, deşi glicemia nu depăşeşte pragul renal de 180 mg/100 ml.

B) AFECTAREA TUBILOR CONTORȚI DISTALI

Funcția cea mai importantă a acestor tubi este de secreție a electroliților (Na^+, K^+), alături de menținerea echilibrului hidric şi acido-bazic.

Afecțiunile tubului contort distal includ:

1. Alterarea reabsorbției de apă,
2. Alterarea reabsorbției şi secreției de electroliți (Na^+, K^+),
3. Alterarea echilibrului acido-bazic.

1. *Alterarea reabsorbției de H_2O* se întâlneşte în afecțiuni congenitale (diabetul insipid) şi în afecțiuni dobândite (pielonefrite, amiloidoză renală, nefrocalcinoza).

Diabetul insipid de cauză renală (nefrogenă) este determinat de incapacitatea tubilor distali de a răspunde la cantități normale de ADH (secretat de hipofiza posterioară). Insensibilitatea este indusă de un defect enzimatic al adenilciclazei. Ca urmare, ATP nu se mai transformă în AMP_c, mediator secund care permeabilizează celula tubulară distală pentru apă. Efectul este prezența unor cantități crescute de urină diluată, cu deshidratare. Secundar acestei deshidratări apare hipernatremia (relativă).

2. *Alterarea reabsorbției şi secreției de electroliți*

➢ Tulburarea reabsorbției de Na^+ se întâlneşte în fazele terminale ale insuficienței renale cronice, în boala Addison şi după tratamentul cu diuretice economizatoare de potasiu, de tipul spironolactonei.

➢ Tulburarea secreției de K^+ determină apariția hiperpotasiuriei în afecțiuni renale (sdr. Fanconi, pielonefrita cronică, insuficiența renală acută) şi secundar altor afecțiuni (sdr. Conn, sdr. Cushing), administrarea unor diuretice care economisesc Na şi elimină K, de tipul furosemidului. O altă tulburare constă în apariția hipopotasiuriei în insuficiența corticosuprarenală şi în leziuni tubulare acute şi cronice.

3. *Alterarea echilibrului acido-bazic*

Tendința generală a organismului este spre acidoză. Rinichiul se opune acestei tendințe prin următoarele mecanisme:

➢ excreție de hidrogen sub formă de amoniu (NH_4),
➢ excreție de hidrogen sub formă de fosfați şi sulfați,
➢ reabsorbție de bicarbonați.

FIZIOPATOLOGIA SINDROMULUI NEFROTIC

Sindromul nefrotic (SN) este o afecțiune glomerulară, caracterizată prin creşterea permeabilității membranei filtrante glomerulare pentru proteine. Este considerat un sindrom pentru că include mai multe tipuri de glomerulopatii. Se caracterizează prin:

- edeme şi oligurie,
- proteinurie severă peste 3,5 g pe zi,
- hipoproteinemie cu hipoalbuminemie sub 3 g/dl,
- hiperlipidemie cu hipercolesterolemie peste 3 g/l,
- lipidurie şi colesterolurie (cristale birefringente de colesterol).

Acestea sunt modificările caracteristice *sindromului nefrotic pur.* În sindromul nefrotic *impur*, la caracterele sindromului nefrotic pur se adaugă hematurie, hipertensiune arterială sau/şi retenție de substanțe azotate.

Etiologie şi clasificare

A. *SN idiopatic* (2/3 din SN) este determinat de afecțiuni glomerulare primare, pentru care nu se cunoaşte cauza. Ele se însoțesc de modificări histologice diverse, dar toate au în comun creşterea permeabilității membranei glomerulare de filtrare pentru proteine. Este cea mai frecventă formă la copii între 3-8 ani. După tipul proteinuriei, acest SN se clasifică în:

- *SN cu leziuni minime*: la examenul cu microscopul optic, glomerulii par normali. Se produce pierderea sarcinilor negative de pe membrana filtrantă glomerulară, deci este o pierdere a selectivității electrice. Aceasta face să se elimine mai ales albumine. La copiii sub 8 ani, acest tip reprezintă peste 80% din toate SN.

- *SN din alte tipuri histologice de glomerulopatii*; la examenele histologice, se observă depozite de complexe imune (antigen- anticorp-complement activat), ceea ce demonstrează că ele determină rupturi ale membranei de filtrare cu pierderea selectivității de mărime. Se pierd toate tipurile de proteine plasmatice (proteinuria neselectivă).

B. *SN secundar* altor afecțiuni (1/3 din SN) care determină afectarea concomitentă a glomerulilor:

- Boli generale: diabet zaharat, colagenoze, purpura reumatoidă, hemoglobinopatii
- Nefropatii: glomerulonefrite acute şi cronice, nefrite interstițiale cronice, nefropatii gravidice,
- Intoxicații cu metale grele (Pb, Cd, As), citostatice, dicumarinice, anticonvulsivante (fenobarbital),

➢ Boli alergice: sero şi vaccinoterapie, înțepături de insecte, muşcături de şarpe, reacții la polen şi praf,

➢ Tulburări circulatorii: tromboze de vene renale bilaterale, tromboza venei cave inferioare, pericardita constrictivă.

Patogenia sindromului nefrotic

Cel mai acceptat mecanism de producere a SN este cel imunologic. În sprijinul ipotezei imunologice sunt menționate:

➢ SN apare în cursul vaccinărilor, administrării unor medicamente sau la contactul cu alți agenți străini;

➢ în urma administrării unor proteine exogene (vaccinuri, imunoglobuline) după o perioadă de 14-15 zile de la contactul cu proteinele apar anticorpi antifragmente de membrană bazală glomerulară şi scăderea complementului seric;

➢ anatomo-patologic se constată leziuni identice cu glomerulonefritele autoimune: există depozite Ag-Ac pe care este fixat complementul;

➢ evoluția favorabilă a SN la tratamentul cu imunosupresoare.

Tulburări metabolice în sindromul nefrotic

Alterarea metabolismului proteic

1. *Proteinuria* este o consecință a pierderii selectivității de mărime sau electrice descrisă mai sus,

2. *Hipoalbuminemia* este determinată de:

   1. Pierderea urinară (nu există o corelație directă între proteinurie şi hipoproteinemie),
   2. Creşterea catabolismului proteic la nivel de parenchim renal afectat,
   3. Sinteză inadecvată de albumine la nivel hepatic,
   4. Pierdere de proteine pe cale digestivă: prin peretele gastrointestinal şi prin salivă,
   5. Transferul proteinelor plasmatice în spațiul interstițial odată cu lichidul de edem.

3. *Edemele* sunt determinate de hipoalbuminemie. Prin scăderea presiunii coloid-osmotice, apa nu mai este reținută la nivelul sectorului vascular şi trece la nivelul sectorului interstițial. Se produce redistribuția apei în organism: scade în vase şi creşte în interstițiu.

Scăderea apei vasculare determină:

- hipotensiune cu scăderea perfuziei renale şi activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron.

- hipersecreție de hormon antidiuretic (ADH).
- activarea sistemului simpatic, care, prin vasoconstricție, încearcă să mențină în limite normale tensiunea arterială.

4. *Tulburări de coagulare*: în SN apare o hipercoagulabilitate plasmatică prin creşterea sintezei fibrinogenului şi creşterea sintezei factorilor complexului protrombinic responsabili de apariția trombemboliilor.

5. *Tulburări imunologice*: în SN creşte susceptibilitatea la infecții fie prin pierderea de IgG şi IgA prin urină, fie prin scăderea complementului seric consecutiv complementuriei şi/sau prin fixarea complementului la complexul Ag-Ac.

6. *Tulburările endocrine* apar în SN datorită pierderii prin urină a unor transportori de hormoni T_4 şi tiroxin-binding-globulin (TBG) care pot determina hipotiroidie.

Alterarea metabolismului lipidic

1. *Hiperlipidemie cu hipercolesterolemie*, determinată de:
   - creşterea sintezei hepatice de apoproteine, care se vor uni cu lipidele pentru a forma lipoproteine,
   - creşterea sintezei hepatice de colesterol,
   - pierderea prin urină a unor enzime care sunt importante pentru catabolismul lipoproteinelor, cum este lipoproteinlipaza,
   - scade transformarea VLDL în LDL,
   - scade catabolismul renal al lipoproteinelor.

2. *Lipidurie cu hipercolesterolurie*.

Excesul de colesterol se elimină prin urină sub formă de cristale birefringente de colesterol.

SEMNE CLINICE

- edeme cu caracter renal: moi, localizate în regiunile cu țesut lax (faciale şi la nivelul pleoapelor)
- acumulare de apă la nivelul seroaselor: hidrotorax, ascită
- anasarcă
- hipotensiune, sincopă.

SEMNE PARACLINICE

În urină se constată:

- proteinurie selectivă sau neselectivă
- lipidurie, cristale de colesterol în urină
- Na^+ urinar este scăzut, K^+ urinar este crescut (hiperaldosteronism secundar)
- hematurie, în SN impur.

În sânge apar următoarele modificări:

- hipoproteinemie cu hipoalbuminemie; când apar edemele, albuminele sunt de obicei sub 2 g/dl
- fibrinogen crescut
- complement seric scăzut, mai ales când leziunea glomerulară este imună
- în SN impur este retenție azotată: ureea şi creatinina serică sunt crescute
- creşterea alfa$_2$ şi beta-globulinelor, la electroforeza proteinelor serice.

COMPLICAȚII ŞI EVOLUȚIE

1. Deficitul nutrițional, determinat de pierderea de proteine produce tulburări de creştere la copii,

2. Hipotiroidism determinat de pierderea prin urină de tiroxin-binding-globulin, proteină transportoare a hormonilor tiroidieni,

3. Rahitism şi osteomalacie: sunt determinate de demineralizarea oaselor, datorată pierderii prin urină a transportorului pentru vitamina D, numit colecalciferol-binding-globulin.

4. Anemie feriprivă, determinată de pierderea prin urină de transferină.

5. Stare de hipercoagulare cu tromboze ale venelor profunde. Aceasta este determinată de:

- pierdere prin urină de antitrombină III,
- hiperfibrinogenemie,
- creşterea vâscozității sângelui dată de hiperlipemie şi hiperfibrino-genemie.

6. Sensibilitate crescută la infecții, dată de:

- deficiență de imunglobuline,
- pierdere de complement,
- consum de complement.

7. Scăderea albuminelor modifică transportul prin sânge a unor medicamente. În condiții normale, albuminele sunt un adevărat sistem transportor pentru multe substanțe. Scăderea albuminelor creşte toxicitatea produsă de aceste substanțe.

TULBURĂRILE SISTEMULUI TUBULO-INTERSTIȚIAL

Nefritele interstițiale sunt afecțiuni renale bilaterale care perturbă funcționalitatea renală, caracterizate histologic prin elemente de fibroză interstițială, cu sau fără infiltrație celulară şi cu marcată aplatizare a endoteliului

tubular. Nefropatiile interstiţiale sunt procese patologice active localizate iniţial în interstiţiul renal, care ulterior afectează sistemul tubular şi cel glomerular.

Nefritele interstiţiale sunt induse în general de:

- procesele infecţioase induse de agenţi bacterieni (Escherichia coli), în care afectarea parenchimului renal se realizează prin invazie ascendentă, pe cale limfatică sau pe cale hematogenă;
- procesele metabolice (diabet zaharat, hiperuricemie);
- toxicele medicamentoase (nefritele interstiţiale toxice);
- fenomenele imunoalergice (nefritele interstiţiale imunologice).

AFECŢIUNI VASCULARE RENALE

Nefropatiile vasculare sunt reprezentate de acele boli renale în care afectarea vasculară este primitivă. Exemplul cel mai concludent este stenoza congenitală a arterei renale sau cea secundară (obliterativă- infarctul renal).

Principalele cauze generatoare de nefropatii vasculare sunt:

a). Leziuni intrinseci vasculo-renale:

- ateroscleroza
- displazia fibroasă
- anevrismul arterei renale
- tromboza sau embolia arterei renale sau venei renale

b). Leziuni extrinseci:

- anevrism disecant de aortă
- tumori intraabdominale sau chistice
- fibroze extrinseci
- traumatismele.

INSUFICIENŢA RENALĂ ACUTĂ

Definiţie. Insuficienţa renală acută (IRA) este pierderea relativ brutală a funcţiei renale (de la o zi la săptămâni), care apare pe un rinichi relativ sănătos şi are potenţial de completă reversibilitate.

IRA are următoarele consecinţe:

1. incapacitatea rinichiului de a participa la reglarea echilibrului hidroelectrolitic şi acido-bazic al organismului, fenomen care duce la tulburări hidroelectrolitice, tulburări ale diurezei şi acidoză metabolică;

2. pierderea capacităţii rinichiului de a elimina unii produşi de degradare ai metabolismului proteic, fenomen care duce la acumularea unor toxine în organism.

CLASIFICAREA INSUFICIENȚEI RENALE ACUTE

În mod ***clasic***, IRA se clasifică în 3 forme:

- *IRA* de origine *prerenală*
- IRA de origine *renală*
- IRA de origine *postrenală*

În mod curent pentru IRA se foloseşte termenul de azotemie deoarece IRA are ca şi caracteristică clinică principală cresterea concentrație produşilor azotați rezultați din catabolismul proteic.

În 1996, Brady şi Brenner propun următoarea clasificare a IRA ***- după mecanismul generator*** (care se suprapune peste formele clasice):

1. Azotemie prerenală
2. Azotemie renală intrinsecă:
   - prin mecanism ischemic (80-90%) şi toxic (12-15%): *necroză tubulară acută (NTA),*
   - prin afectarea vaselor mari: *IRA prin afectarea vaselor mari,*
   - prin afectarea vaselor mici şi a glomerulilor: *IRA prin vasculite sau glomerulonefrite,*
   - prin afectare tubulointerstițială: *IRA prin nefrită acută tubulointerstițială.*
3. Azotemie postrenală.

ETIOLOGIA INSUFICIENȚEI RENALE ACUTE

Etiologia azotemiei prerenale

1. *Hipoperfuzia renală prin:*
   - scăderea volumului circulant efectiv:
   - pierderi gastrointestinale (vărsături, diaree, fistule),
   - hemoragii masive,
   - pierderi renale (cetoacidoză, abuz de diuretice, insuficiență cortico-suprarenală),
   - pierderi cutanate (accentuarea perspirației, arsuri),
   - acumulare în spații preformate (ocluzii intestinale, dilatații acute de stomac).
   - modificarea raportului între rezistențele vasculare renale şi sistemice:
   - vasoconstricție renală (tratament cu noradrenalină, amfotericină B),
   - vasodilatație sistemică (şoc anafilactic, septicemii, tratament hipotensor, anestezice),
   - creşterea vâscozității sanguine (mielom multiplu, policitemii, macroglobulinemii).

2. *Scăderea debitului cardiac:*

- ischemie/infarct miocardic
- valvulopatii
- tamponada pericardică
- embolie pulmonară.

3. *Creşterea concentraţiei ureei sanguine* prin creşterea producţiei de uree (în absența scăderii filtratului glomerular):

- aport proteic alimentar mult crescut,
- hipercatabolism proteic în: stări febrile prelungite, boli consumptive, intervenții chirurgicale, tratament cu steroizi, tetracicline.

Etiologia azotemiei postrenale

Se produce prin obstrucția căilor excretoare:

➢ *obstacole intraluminale: calculi renali, inflamații, tumori, cheaguri de sânge,*

➢ *compresiune externă prin: fibroză retroperitoneală, hipertrofia prostatei*.

Etiologia azotemiei renale intrinseci

Necroza tubulară acută (NTA) se defineşte ca o alterare brutală a filtrării glomerulare prin:

➢ *Hipoperfuzie renală.* Etiologia NTA *de origine ischemică* este comună ca etiologie cu azotemia prerenală.

➢ *Mecanism toxic.* Etiologia NTA *de origine toxică* presupune intervenția toxicelor exogene şi endogene.

➢ *Mecanism mixt*.

Toxicele exogene pot fi extrem de variate:

➢ medicamente: antibiotice (aminoglicozide), analgezice şi antiinflamatorii nesteroidiene (fenilbutazona), anestezice, chimioterapice şi imunosupresoare (Ciclosporina, Cisplatina), substanțe de contrast iodate,

➢ solvenți organici: toluen, benzen, etilenglicol, alcool metilic,

➢ otrăvuri naturale: venin de şarpe, ciuperci otrăvitoare,

➢ metale grele: Pb, Hg,

➢ toxine bacteriene.

Toxicele endogene pot fi:

➢ pigmenți: hemoglobină, methemoglobină, mioglobină,

➢ cristaloizi intrarenali: acid uric, Ca, oxalați

➢ substanțe care apar în cursul neoplaziilor.

Nefropatii bilaterale cu evoluție acută:

➢ prin afectarea vaselor mari:

- trombembolismul
- nefroangioscleroza malignă
- anevrism disecant al aortei abdominale

➤ prin afectarea vaselor mici şi a glomerulilor:
- glomerulonefrite (GN) sau vasculite asociate cu Ac antimembrană bazală glomerulară, asociate cu Ac anticitoplasmatici ai neutrofilelor, asociate maladiilor mediate prin intermediul complexelor imune: GN poststreptococică,
- sindroame de hipervâscozitate a sângelui: policitemia vera, mielom multiplu, macroglobulinemia Waldenström,
- sindromul hemolitic-uremic.

➤ prin afectare tubulo-interstițială:
- infecțioasă (pielonefrita acută) prin: invazie *directă*: stafilococ, germeni gram (-), brucella, fungi, virusuri sau efect *indirect*: streptococ, pneumococ, bacil difteric, bacil tific,
- toxică,
- imunologică.

PATOGENIA INSUFICIENȚEI RENALE ACUTE

Patogenia azotemiei prerenale

Azotemia de cauză prerenală poate fi explicată prin următoarele mecanisme patogenice:

1. *Mecanismul hemodinamic*

Scăderea volumului sanguin circulant efectiv sau a debitului cardiac va activa mecanisme compensatorii atât sistemice, cât şi renale. Pe plan renal, adaptarea la hipoperfuzia uşoară se manifestă prin vasodilatația arteriolei aferente (prin autoreglare renală) şi creşterea sintezei intrarenale de substanțe vasodilatatoare (prostaciclină, prostaglandinele E_2, kalicreină şi kinine, NO).

Ulterior, excesul de angiotensină II duce la vasoconstricția arteriolei eferente, astfel încât inițial filtrarea glomerulară este menținută în limite normale.

Dacă tensiunea arterială sistolică scade sub 80 mmHg, aceste mecanisme sunt depăşite şi presiunea eficace de ultrafiltrare (PEF) se prăbuşeşte. Ca urmare, scade filtratul glomerular şi se instalează oligoanuria, care este responsabilă de apariția retenției de substanțe azotate. Oligoanuria poate fi indusă şi prin devierea circulației din zona corticală spre zona juxtamedulară, unde se găsesc numai 1/8 din numărul total de nefroni.

Pe de altă parte, scăderea filtrării glomerulare va stimula chemoreceptorii din macula densa, care vor activa sistemul renină-angiotensină-aldosteron şi vor determina creşterea reabsorbției de Na şi apă, conducând la oligoanurie.

2. *Mecanismul tensiunii interstiţiale renale*

Ischemia peritubulară prelungită are drept consecinţă leziuni structurale în special ale tubilor proximali, cu o creştere a permeabilităţii şi chiar rupturi ale membranei bazale tubulare. În aceste condiţii, se produce trecerea de lichid şi proteine peritubular, creşte presiunea interstiţială renală, apare edem, reacţie inflamatorie (determinată de urina trecută în ţesuturi), cu formare de ţesut de granulaţie.

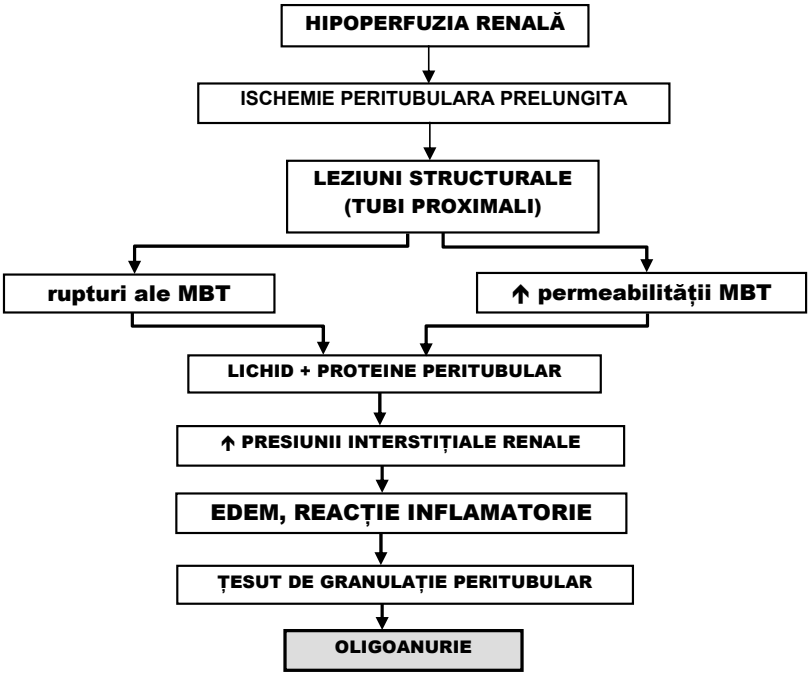


Fig. 52. **Mecanismul de producere al IRA prin creşterea presiunii interstiţiale** (După Zosin, 1987)

Astfel, tubii şi vasele peritubulare vor fi comprimate ducând la reducerea marcată a filtratului glomerular care accentuează oligoanuria (Fig. 52).

Patogenia azotemiei renale

IRA prin afectarea renală intrinsecă se explică prin 3 teorii patogenice: teoria vasculară, teoria tubulară şi teoria mixtă.

1. *Teoria vasculară* explică IRA prin scăderea volemiei care determină scăderea perfuziei renale cu scăderea sau suspendarea filtrării glomerulare prin scăderea PEF. În consecinţă apare ischemia corticală care va contribuie la

eliberarea de substanțe presoare (catecolamine, renină, angiotensină), agravând ischemia renală.

Acest mecanism este implicat în stările de şoc şi nefropatiile glomerulare.

2. *Teoria tubulară.* Tubulonefritele apar sub influența unor substanțe nefrotoxice exogene ($HgCl_2$) sau endogene (Hb, metHg, mioglobină, hematină, rezultate în urma traumatismelor grave, strivirilor, transfuziilor incompatibile).

Nefrotoxicele exogene sunt filtrate prin glomeruli pe care nu-i lezează deoarece sunt diluate într-o cantitate mare de urină primară şi apoi prin reabsorbția apei la nivelul tubilor contorți proximali, se concentrează mult şi determină leziuni necrotice însoțite de lezarea membranei bazale tubulare (Fig. 53)

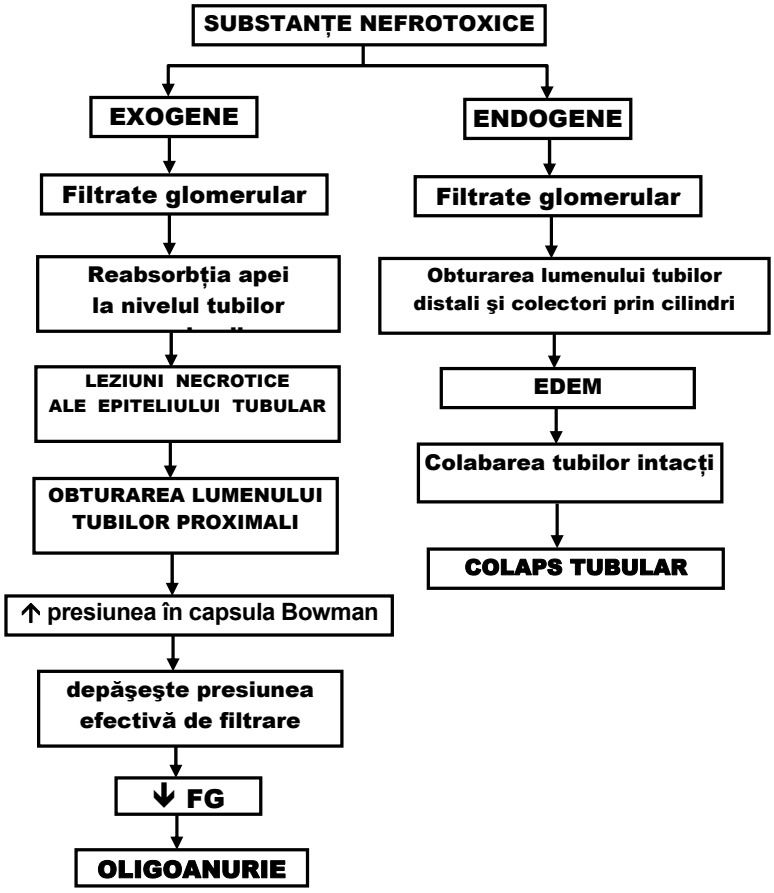


Fig. 53. **Patogenia IRA prin substanțe nefrotoxice** (După Zosin, 1987)

Nefrotoxicele endogene sunt filtrate glomerular şi sunt reabsorbite prin tubii contorți distali unde determină leziuni necrotice.

Acest mecanism explică necrozele tubulare acute toxice, pielonefritele acute şi nefropatiile din hemopatiile maligne.

3, *Teoria mixtă* urmăreşte efectele ischemiei tisulare atât asupra celulelor endoteliale, cât şi asupra epiteliului tubular.

Patogenia azotemiei postrenale

Orice obstacol urinar intrinsec sau extrinsec produce oligoanurie, la început prin reducerea excreției şi, ulterior, prin alterarea parenchimului renal determinată de creşterea presiunii intrarenale (Fig. 54).

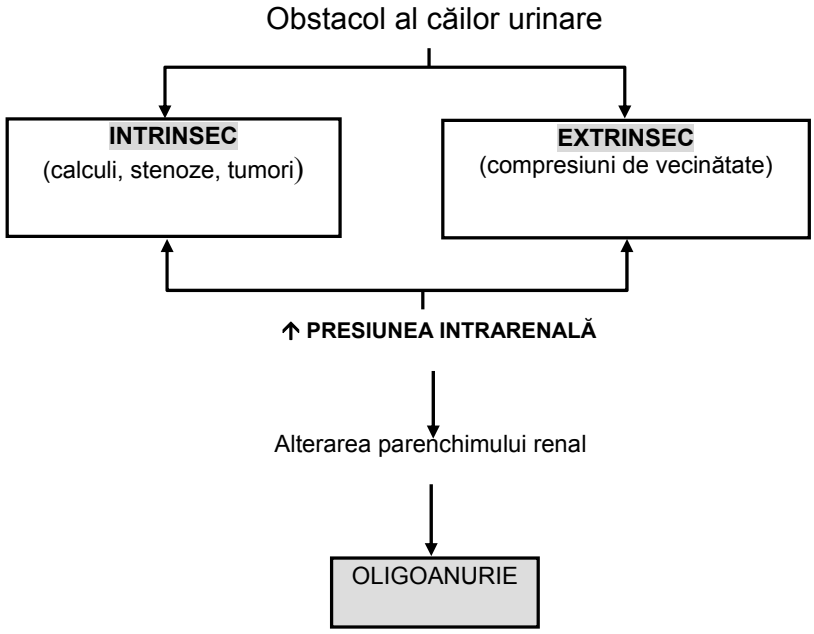


Fig. 54. **Patogenia IRA postrenale** (După Zosin, 1987)

Mecanismul nervos în patogenia IRA

Mecanismul nervos presupune:

1. *Excitațiile reflexe* (calculi ureterali, pielonefrită unilaterală, ligatura unui ureter, distensie vezicală, extracții dentare) produc angiospasm la nivelul glomerulilor corticali cu scurtcircuitarea sângelui spre glomerulii juxtamedulari şi instalarea oligoanuriei;

2. *Spasm funcțional al ureterului*;
3. *Asocierea reflexului motor cu cel vasomotor*;
4. *Anurie de origine centrală* (psihopați, isterici).

EVOLUȚIA INSUFICIENȚEI RENALE ACUTE

În evoluția IRA se disting 4 faze:

1. Faza de debut (preanurică)
2. Faza oligoanurică
3. Faza poliurică (de reluare a diurezei)
4. Faza de recuperare

1. Faza preanurică

În primele ore de evoluție, alterarea funcțională renală este mascată de manifestările clinice ale afecțiunii cauzale. Într-un prim timp apare IRA funcțională, iar după 24-48 ore se instalează IRA organică (Tabel XLVII).

Tabel XLVII. **Elementele care diferențiază IRA funcțională de IRA organică**

IRA funcțională	IRA organică
✶ Diureză < 500 ml/24 h ✶ densitate urinară > 1024 ✶osmolaritate urinară > 400 mOsm ✶↓ natriuria < 20 mEq/l ✶ sediment sărac în elemente (cilindri hialini, granuloşi)	✶ Diureză < 500 ml/24 h ✶densitate urinară = 1010÷1012 ✶↑ natriuria > 40 ÷ 80 mEq/l ✶ sediment bogat în elemente (cilindri celulari şi acelulari) ✶↑ ureea şi creatinina variabil

2. Faza oligoanurică

Această fază are o durată variabilă cuprinsă între 3-27 zile. Ea se caracterizează prin:

- ➢ oligurie sau anurie
- ➢ densitate urinară < 1015
- ➢ osmolaritate urinară <300 mOsm
- ➢ Na urinar > 30 mEq/l
- ➢ sediment urinar: hematii, leucocite, floră microbiană.

1 *Retenție de substanțe azotate* apare prin următoarele mecanisme: scăderea filtratului glomerular, hipercatabolism proteic şi distrucții tisulare (Tabel XLVIII).

Creşterea acidului uric nu este paralelă cu evoluția IRA.

Tabel XLVIII **Retenția azotată în faza oligoanurică a IRA**

Forme necomplicate	Forme hipercatabolice
ureea creşte cu 10÷20 mg%/zi creatinina creşte cu 0,5÷1 mg%/zi	ureea creşte cu 20÷100 mg%/zi creatinina creşte cu 2 mg%/zi

2. *Retenția hidro-salină* realizează hiperhidratarea extracelulară din IRA ce se explică prin:

- creşterea producției endogene 400 ml (300 ml din catabolismul proteinelor şi lipidelor, 100 ml din țesuturi),
- creşterea aportului exogen de lichide din perfuzii, alimentație,
- hipersecreție de hormoni suprarenalieni,
- hipersecreție de ADH.

Presiunea osmotică scăzută extracelular şi crescută intracelular prin influx de Na determină transportul apei intracelular şi, în consecință hiperhidratare intracelulară.

Na^+ plasmatic scade prin:

- hemodiluție
- transmineralizare
- pierderi extrarenale
- regim desodat.

Consecința scăderii Na plasmatic este scăderea presiunii hidrostatice cu hipovolemie şi instalarea hipotensiunii arteriale, care este responsabilă de reducerea irigației renale. Ca urmare, este stimulat sistemul renină-angiotensină-aldosteron, cu o creştere a reabsorbției de Na, ceea ce menține diureza scăzută.

K^+ plasmatic creşte prin:

- transmineralizare
- neutilizare în sintezele proteice şi glicogenice
- creşterea aportului exogen (medicamente, alimentație, perfuzie)
- scăderea eliminării renale de K^+.

Consecința creşterii K plasmatic peste 7 mEq/l este apariția extrasistolelor ventriculare, a tahicardiei paroxistice ventriculare şi la valori de peste 10 mEq/l, apariția fibrilației ventriculare şi a stopului cardiac.

Ca^{2+} plasmatic scade prin:

- hemodiluție
- transmineralizare
- hipoalbuminemie
- deficit de 1,25 $(OH)_2D_3$ care determină scăderea absorbției intestinale
- creşterea rezistenței scheletului la acțiunea parathormonului secretat în exces.

Calciul plasmatic scăzut potențează acțiunea hiperkaliemiei asupra cordului. Consecința scăderii Ca plasmatic nu este instalarea semnelor de tetanie manifestă, deoarece acidoza metabolică menține ionizarea Ca^{++} la un nivel ridicat. Administrarea de alcaline scade nivelul Ca^{++} şi, ca urmare, apare hiperexcitabilitatea neuromusculară.

Mg^{2+} plasmatic creşte până la 4 mEq/l. Această creştere, împreună cu scăderea Ca plasmatic şi creşterea K plasmatic, este responsabilă de apariția manifestărilor nervoase din IRA.

Cl^- plasmatic scade prin:

- hemodiluție
- transmineralizare
- pierderi digestive (diaree, vărsături)
- pierderi cutanate (transpirații profuze)
- regim hiposodat.

Fosfații şi sulfații cresc prin:

- oligoanurie
- citoliză crescută
- catabolism proteic exagerat

3. *Acidoza metabolică* apare prin:

- producție endogenă de radicali acizi (50÷100 mEq/l)
- hipercatabolism proteic
- arderi incomplete ale glucidelor şi lipidelor
- incapacitatea rinichiului de a reține bazele fixe
- tulburări de amoniogeneză renală.

Manifestările clinice ale fazei oligoanurice

➢ ***Tulburările cardiovasculare*** au următoarele cauze: tulburări hidroelectrolitice şi acidobazice, toxicitate directă (în vasculite), hiperkaliemie, anemie, toxine uremice.

Principalele modificări cardiovasculare sunt:

- tulburări de ritm prin hiperpotasemie, toxicitate digitalică
- HTA prin hiperhidratare
- insuficiență cardiacă congestivă globală prin hiperhidratare, HTA, acidoză metabolică
- pericardită uremică.

➢ ***Tulburări gastro-intestinale:***

- sindrom uremic: anorexie, grețuri, vărsături, dureri abdominale, ileus paralitic, pseudoabdomen acut
- hemoragie digestivă superioară prin eroziuni gastrointestinale.

➢ ***Tulburări hematologice:***

- anemie prin: scăderea eritropoezei***,*** hemoliză (secundar retenției azotate, infecțiilor), hemoragii, hemodiluție secundară forțării diurezei
- leucocitoză - chiar în lipsa infecțiilor
- trombopatie, trombocitopenie,
- scăderea sintezei factorilor de coagulare.

➢ ***Deficiențe în vindecarea plăgilor:***

- Cauze: inhibiția proliferării fibroblastelor, inhibiția formării țesutului de granulație,
- Modificări clinice: dehiscența rănilor, fistule postoperatorii, întârziere în consolidarea fracturilor.

➢ ***Frecvență crescută a infecțiilor:***

- prin imunodepresie celulară,
- localizate la nivelul aparatului respirator (traheită, bronşită), aparatului urinar (infecții urinare înalte şi joase), peritoneului.

➢ ***Tulburări neurologice şi psihiatrice:***

- Cauze: ↑ Mg plasmatic + ↓ Ca plasmatic + ↑ K plasmatic
- Clinic: confuzie, stupor, letargie, comă, agitație, hiperreflectivitate, tremurături, tulburări de comportament (anxietate, paranoia).

3. Faza poliurică

Apare după 2 săptămâni de la debutul bolii. Diureza se dublează în fiecare zi (atinge 1 000 ml în a 3^{-a} zi de la reluare).

Clasificarea fazei poliurice (după Zosin):

- faza precoce, cu durata de 4-7 zile şi cu retenție azotată, dar în care filtratul glomerular nu creşte;
- faza tardivă, cu durata de 10-15 zile, în care volumul urinar este peste 2000 ml/24 h şi retenția azotată se reduce treptat; capacitatea de concentrare a rinichilor este scăzută şi se instalează hipostenuria.

4. Faza de recuperare

Are durata de 3-12 luni. Ea poate fi:

- totală (completă), dacă faza oligoanurică are o durată mai mică de 10 zile,
- parțială (incompletă), dacă faza oligoanurică are o durată mai mare de 16 zile.

Faza de recuperare poate evolua spre insuficiență renală cronică dacă oliguria persistă mai mult de 4 luni, datorită necrozei corticale bilaterale sau a fibrozei interstițiale cu atrofii tubulare secundare.

INSUFICIENȚA RENALĂ CRONICĂ

***Definiție*.** Insuficiența renală cronică (IRC) este pierderea *progresivă* şi *ireversibilă* a numărului de nefroni funcționali, care apare pe un rinichi anterior lezat.

ETIOLOGIA INSUFICINȚEI RENALE CRONICE

A. Afecțiuni dobândite:

1. *Nefropatii glomerulare*:
   - glomerulonefrite acute difuze sau în focar
   - nefropatia lupică (LES)
   - nefropatia purpurică
   - amiloidoza renală
2. *Nefropatii tubulare şi interstițiale:*
   - infecțioase: pielonefrita acută şi cronică
   - toxice: prin analgezice, antibiotice
   - metabolice: diabet zaharat, guta, hipercalcemii
   - imunologice
3. *Nefropatii vasculare:*
   - nefroangiopatii: primitive (HTA primară), secundare (HTA renovasculară),
   - malformații vasculare,
   - stenoza bilaterală a arterei renale,
   - insuficiența cardiacă decompensată.
4. *Distrugeri ale parenchimului renal:*
   - TBC renal,
   - tumori renale,
   - hidronefroze, sifilis etc.
5. *Alte afecțiuni:*
   - IRA cronicizată,
   - nefropatia prin iradiere,
   - obstrucția bilaterală a căilor urinare,
   - mielomul multiplu.

B. Afecțiuni ereditare:

1. Anomalii ale rinichilor (rinichi polichistic),
2. Anomalii ale căilor urinare (ureter dublu),
3. Sindromul nefrotic familial.

PATOGENIA INSUFICIENȚEI RENALE CRONICE

În patogenia insuficienței renale cronice (IRC) se discută două teorii: *teoria nefronilor patogeni* şi *teoria nefronilor intacți*.

Teoria nefronilor patologici

Teoria nefronilor patologici (teoria anarhiei nefronilor) presupune existența unei heterogenități structurale care va determina o heterogenitate funcțională. Astfel, există mai multe tipuri de nefroni:

- nefroni cu glomeruli normali şi tubi lezați,
- nefroni cu glomeruli lezați şi tubi normali,
- nefroni cu modificări proliferative interstițiale,
- nefroni hipertrofiați şi
- nefroni atrofiați.

Urina finală este rezultatul activității tuturor acestor nefroni, fiecare intervenind cu o pondere diferită în desfăşurarea funcțiilor renale.

Teoria nefronilor intacți

Această teorie presupune existența a două populații de nefroni:

- nefroni lezați total (nefuncționali) şi
- nefroni intacți (suprasolicitați).

Aceştia din urmă produc creşterea filtrării glomerulare cu adaptare tubulară determinând în mod compensator o hipertrofie glomerulo-tubulară. Suprasolicitarea exagerată a nefronilor restanți determină o funcție renală deficitară, cu reducerea filtrării glomerulare şi tulburarea capacității de reabsorbție şi secreție tubulară, adică cu instalarea *oligoanuriei*.

CLASIFICARE

După Brenner (clasificarea anglo-saxonă), IRC are 3 forme:

- uşoară, dacă clearance-ul creatininei este 80-50 ml/min,
- medie, dacă clearance-ul creatininei este 50-10 ml/min,
- severă, dacă clearance-ul creatininei este sub 10 ml/min.

După clasificarea şcolii germane, preluată şi în țara noastră (Ursea, Zosin), IRC are 4 stadii:

1. *Stadiul compensat* (de compensare deplină):
   - numărul de nefroni funcționali este 75-50 %;
   - sunt prezente semnele bolii cauzale;
   - nu există retenție azotată şi clearance-urile sunt normale,
   - proba de diluție şi concentrare este normală.
2. *Stadiul de retenție azotată compensată*:
   - numărul de nefroni funcționali este 50-25%,
   - apare simptomatologia proprie IRC,

- există retenție azotată fixă şi redusă,
- creatinina serică este 1,5-5 mg/100 ml,
- homeostazia este menținută prin hipertrofia anatomo-funcțională a nefronilor restanți şi poliurie compensatorie (de necesitate), peste 2000 ml/24 ore cu hipostenurie (densitate sub 1016 mg/cm^3).

3. *Stadiul decompensat* (stadiul preuremic):
- numărul de nefroni funcționali este 25-10 %,
- încep să apară semnele clinice ale uremiei (vezi IRA),
- creatinina serică este 5-10 mg/100 ml,
- ureea sangvină ≈ 100 mg/100 ml,
- mecanismele compensatorii sunt depăşite; diureza pare normală (pseudonormalurie), dar cu izostenurie (densitate 1010-1011 mg/cm^3), din cauza scăderii numărului de nefroni funcționali sub 35%.

4. *Stadiul uremic* (stadiul terminal) se caracterizează prin:
- numărul de nefroni funcționali este sub 10%,
- semnele clinice ale uremiei sunt prezente,
- creatinina serică este peste 10 mg/100 ml,
- ureea sangvină este 300-500 mg/100 ml,
- apare oligurie sau oligoanurie,
- scade clearence-ul creatininei, al ureei şi al acidului paraaminohipuric,
- se instalează anemia (numărul de eritrocite sub 2.500.000/mm^3). Este necesară administrarea cronică de eritropoietină.

Supraviețuirea este posibilă doar prin mijloace de epurare renală sau transplant renal.

FIZIOPATOLOGIA MARILOR SINDROAME ALE IRC

Presupune prezența unor manifestări clinice şi de laborator grupate în mai multe sindroame, după cum urmează:

SINDROMUL URINAR

Un rinichi sănătos reuşeşte să emită o urină concentrată sau diluată, după nevoie, osmolaritatea urinară variind între 50 – 1250 mOsm/l, iar densitatea între 1005 – 1035. În cursul insuficienței renale scade în primul rând capacitatea de concentrație, apoi cea de diluție, limitele extreme de osmolaritate apropiindu-se din ce în ce mai mult; în final dispare orice posibilitate de variație, densitatea urinară menținându-se la 1010, situații în care vorbim de izostenurie.

Sindromul urinar al insuficienței renale se exprimă prin modificări cantitative şi calitative.

1. Modificările cantitative

➢ Diureza osmotică reprezintă un mecanism cu ajutorul căreia se realizează majorarea fluxului plasmatic renal prin prezența unui exces de substanțe – solvenți la nivelul tubilor (uree, bicarbonat de sodiu, administrare de manitol) şi care antrenează o cantitate crescută de apă. Tulburarea echilibrului glomerulo-tubular şi suferințele predominante de la nivelul tubilor explică diminuarea capacității de concentrare a rinichiului din IRC alături de alte mecanisme: lipsa de ADH, defecte ale pompei de sodiu, edem interstițial, perturbări ale hemodinamicii renale, etc.

➢ Pseudo-normaluria. În faza compensată a IRC apare poliuria, ca o consecință a faptului că glomerulii nefronilor intacți se hipertrofiază compensator, iar creşterea filtratului glomerular depăşeşte capacitatea de reabsorbție a tubilor. Poliuria compensatorie evoluează, de obicei după ani de zile, spre oliguria terminală. În cursul trecerii de la poliurie la oligurie, cantitatea de urină emisă scade treptat şi atinge la un moment dat valorile zonei normale: este ceea ce se numeşte pseudonormaluria; în acest stadiu funcțiile renale sunt reduse şi, de obicei, apare o retenție azotată.

➢ *Oliguria* (sub 500 ml urină/24 ore) şi oligoanuria, asociate de obicei cu o concentrație insuficientă a substanțelor azotate, se întâlnesc în faza terminală (uremie) a insuficienței renale cronice, după poliuriile prelungite.

2. Modificările calitative ale urinii se traduc prin schimbarea proprietăților fizice (culoare, miros, transparență, densitate) şi prin prezența unor elemente patologice la nivelul său (proteine, hematii, leucocite, cilindri).

SINDROMUL DE RETENȚIE AZOTATĂ

1. Ureea – produs final al catabolismului proteic – se elimină zilnic prin urină în cantitate de 20 – 40 g/l, cantitatea ei fiind dependentă de proteinele alimentare ingerate şi de catabolismul proteic endogen. În IRC, prin scăderea filtratului glomerular şi a secreției tubulare, se va micşora cantitatea de uree urinară şi creşte astfel ureea sanguină peste limita superioară a normalului (50 mg %).

2. Creatinina este un produs al catabolismului muscular şi nivelul său seric creşte în IRC peste 1,3 mg%. Retenția sa în organism nu dă naştere la simptome toxice, dar prezintă importanță deoarece ajută la evaluarea gradului de insuficiență renală.

3. Acidul uric. În insuficiența renală acidul uric este reținut în organism şi uricemia poate creşte peste 10 mg%. De multe ori însă creşterile sunt moderate din cauza unei absorbții tubulare deficitare; foarte rar s-au semnalat în IRC semne clinice similare gutei, ca rezultat al retenției acidului uric.

4. Aminoacizii şi polipeptidele cresc în sânge în mod inconstant. O serie de produse toxice rezultate din putrefacția intestinală, fenoli, acizi guaninici etc., prezintă valori constant crescute în insuficiența renală şi stau la baza numeroaselor semne clinice întâlnite în faza terminală a acesteia.

TULBURĂRILE HIDROELECTROLITICE ŞI ACIDO-BAZICE

Tulburările hidroelectrolitice se apreciază în mod curent prin dozarea electroliților în ser şi în urină. Cele mai importante tulburări electrolitice întâlnite în insuficiența renală sunt reprezentate de:

1. Hiponatriemia se prezintă în special sub forma hiponatriemiei prin depleție şi într-o măsură mai mică sub forma hiponatriemiei de diluție. Hiponatriemia prin depleție, adică prin pierdere de sodiu, poate fi extrarenală (vărsături, diaree) sau de origine renală (prin reabsorbția deficitară a sodiului în cursul diurezei osmotice).

2. Hipernatriemia apare extrem de rar în insuficiența renală, cu toate că în multe nefropatii există o retenție crescută de sare; faptul că se reţin concomitent cantități mari de apă duce la mărirea spațiului extracelular cu apariția de edeme. Edemul din cursul insuficiențelor renale are la bază tulburarea echilibrului glomerulo – tubular, cu o creştere a reabsorbției hidrice la nivelul tubilor mai puțin afectați.

În explicarea edemului renal trebuie luați în considerație şi următorii factori: existența unei hipoproteinemii (în special hipoalbuminemie) care reduce presiunea coloid – oncotică a plasmei, hipervolemia (prin hemodiluție) care măreşte presiunea hidrostatică, instalarea unui hiperaldosteronism ce intensifică reabsobția sodată, precum şi alți factori: cardiac, vascular, endocrin, etc.

3. Hiperkaliemia apare de obicei în insuficiența renală cu oligurie sau anurie, prin deficit de eliminare urinară a electrolitului. Aceste creşteri ale potasiului seric vor fi mai importante în cazul unui catabolism mărit datorită trecerii potasiului din celule în spațiul extracelular (striviri, zdrobiri). Acidoza creşte de asemenea potasiul seric, pe de o parte prin pătrunderea ionului de hidrogen în celulă (în schimbul ionilor de potasiu care părăsesc celula) şi pe de altă parte, prin retenția ionilor de potasiu la nivelul tubilor normali (în schimbul ionilor de hidrogen eliminați la acest nivel).

4. Calciul. În cursul insuficiențelor renale se constată o hipocalcemie, care vizează atât calciul total, cât şi cel ionizat, asociată de regulă cu hipermagneziemie şi hiperfosfatemie. Hipocalcemia din IRC are mecanisme multiple: sinteza defectuoasă de vitamină D, rezistența intestinului subțire a uremicilor față de acțiunea calciferolului, dereglări paratiroidiene şi ale echilibrului acido-bazic, etc.

5. Acidoza. În cursul insuficienţelor renale se întâlneşte constant un grad variabil de acidoză realizată prin participarea mai multor factori: reducerea capacităţii funcţionale a rinichiului de a produce amoniac ca urmare a diminuării numărului de nefroni funcţionali; excreţia unei cantităţi insuficiente de sarcini acide (în mod normal din cei 60 mEq ioni de hidrogen rezultaţi în 24h, jumătate sunt excretaţi în combinaţie cu ionul de amoniu, iar cealaltă jumătate ca aciditate titrabilă) etc.

SINDROMUL ANEMIC

Sindromul anemic apare în mod constant în IRC şi se datorează atât hemolizei exagerate din sângele periferic, cât şi insuficienţei procesului de eritropoieză.

Liza este secundară produşilor toxici acumulaţi în organism care generează modificări morfofuncţionale ale eritrocitelor (poikilocitoză, fragilitate osmotică), alterări ale transportului ionic transmembranar (cu acumulări de sodiu intraeritrocitar), dereglări ale ciclului glicolitic, etc. La aceşti factori trebuie adăugată reducerea activităţii măduvei hematoformatoare prin produşii toxici acumulaţi, multiplele carenţe metabolice ale bolnavilor, precum şi deficitul în eritropoietină al uremicului.

SINDROMUL HIPERTENSIV

Sindromul hipertensiv, pus în evidenţă prin numeroase observaţii clinice şi cercetări experimentale, atestă raporturile cauzale existente între afecţiunile renale şi hipertensiunea arterială. Din punct de vedere fiziopatologic acest sindrom are la bază mecanisme endocrino-renale, secreţia în exces de substanţe presoare prin sistemul renină – angiotensină – aldosteron, alături de reducerea capacităţii hipotensoare a rinichiului.

SINDROMUL UREMIC

Afectarea organismului în uremie este extrem de polimorfă şi interesează toate organele şi sistemele care asigură homeostazia organismului.

Tulburările digestive sunt frecvente şi apar de obicei la un clearance creatininic sub 5 ml/min. Ele constau în anorexie, greaţă, vărsături, stomatită uremică, gastroenterite erozive. Suferinţele digestive au la bază iritaţia produsă de cantitatea mare de amoniac, din tubul digestiv, derivat din uree. Un alt factor cauzal în special în producerea vărsăturilor este hipotonia osmotică cu hiperhidratare celulară (intoxicaţia cu apă) care apare în urma depleţiei de sare.

Tulburările cardiovasculare. Insuficienţa cardiacă din uremie se datoreşte în primul rând hipertensiunii arteriale întâlnită frecvent în nefropatiile cronice; la

aceasta se mai adaugă, ca factor adjuvant, anemia importantă şi tulburările hidroelectrolitice (hiperkaliemia, hipermagneziemia, hipocalcemia), care alterează metabolismul miocardului etc. Pericardita uremică apare într-o fază terminală a IRC; uneori, la bolnavii cu uremie poate apărea hemopericardul cu tamponada cardiacă.

Tulburările metabolismului fosfocalcic se pot prezenta în cadrul sindromului uremic sub două forme: osteomalacia şi hiperparatiroidismul secundar, care deseori coexistă.

➢ Osteomalacia este consecința unei rezistențe crescute la acțiunea vitaminei D din uremie, datorită nivelului sanguin scăzut al 25 – hidroxi colecalciferolului – metabolitul activ al vitaminei D3; în aceste condiții se întâlneşte o resorbție scăzută a calciului din intestin, creşterea calciului fecal, hipocalcemie şi hipocalciurie; în acelaşi timp creşte fosforul anorganic din ser.

➢ Hiperparatiroidismul secundar, consecință a hipocalcemiei (mai ales a fracției sale ionizante), întâlnit în uremie, generează leziuni de osteită fibroasă. Tulburările metabolismului fosfocalcic din cursul uremiei realizează sindromul cunoscut sub numele de osteodistrofie renală.

Tulburările sanguine. Se întâlneşte constant o anemie (prin deficit de sinteză a hematiilor, carențe, liză sub acțiunea factorilor toxici, deficit de eritropoietină etc); la aceasta se adaugă un sindrom hemoragic care apare de obicei într-o fază avansată a uremiei şi se traduce prin epistaxis, gingivoragii, metroragii, hematemeze etc.

Tulburările respiratorii se caracterizează prin dificultăți în utilizarea oxigenului, dereglări ale ritmului şi mecanismelor care coordonează respirația (în special datorită stării de acidoză a uremicului), fapt exteriorizat prin respirație de tip Cheyne – Stokes sau Kűssmaul. Pneumopatia uremică (plămân uremic) are la bază procesul de hiperpermeabilitate a capilarelor pulmonare ca urmare a tulburărilor hidroelectrolitice, acidotice, hemodinamice.

Tulburările neuropsihice, manifestate la început prin astenie, apatie, somnolență, polinevrite etc, se termină prin instalarea comei uremice; toate acestea sunt puse în special pe seama dezechilibrelor hidroelectrolitice, acidobazice, cât şi produşilor toxici menționați.

BIBLIOGRAFIE

1. Anand – Srivastava B.M. Atrial natriuretic peptide – C receptor and membrane signalling in hypertension. J. of Hypertension, 1997; 15: 815 – 825
2. Bădescu M., Ciocoiu M. Fiziopatologie specială, Editura Karro Iaşi, 2003
3. Bădescu M., Roşca M., Bohotin C. Fiziopatologie generală, Ediția a II-a, Editura Cantes Iaşi, 2000
4. Bieber et al. Arthritis Rheum. 2004; 50:2400-2414
5. Braun J. Ghid clinic de Medicină Internă – explorări, diagnostic, terapie, urgențe, ed.a 5-a, Ed. Medicală, 1997
6. Bravo E.L. Envolving concepts in the pathophysiology, diagnosis and treatment of pheochromocytoma. Endocrinol. Rev. 1994; 15: 356 – 368
7. Buja L.M., Willerson J.T. Role of inflammation on coronary plaque disruption. Circulation, 1994; 89, 503 – 505
8. Cohen – Solal A. Role of aldosteron in heart failure; Eur Heart J., 2000; 2 (Suppl. A); A 17 – A 20
9. Colev Luca V. et al. Fiziopatologie generală, Editura Bit Iaşi, 2000
10. Colev Luca V., Mocanu V., et al. Pathophysiology - course. Litografia UMF Iaşi, 2000
11. Colev V., Mocanu V., et al. Handbook of practical pathophysiology. Litografia UMF Iaşi, 1999
12. Costuleanu M. Fundamente în fiziopatologie. Editura Cantes, 1999
13. Davidson M.H., Jacobson T.A.. How Statins Work: The Development of Cardiovascular Disease and Its Treatment With 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitors *CME*. 2002. Available at www.medscape.com/viewprogram/608_pnt
14. Dănăilă C. Hematologie generală, Editura PIM, 2004
15. Dinu V., Truția E., et al. Biochimie medicală – mic tratat. Editura Medicală, Bucureşti, 1996
16. Essig M., Friedlander G. Troubles de l'equilibre acido-basique. La Revue du Practitien, 1997, 1607-1615

17. Falk E., Shah P.K., Fuster V. Coronary plaque disruption. Circulation, 1995, 92, 657 – 671
18. Ferrari R., Bachetti T., Agnoletti L.,Comini L., Curello S. Endothelial function and dysfunction in heart failure; Eur Heart J, 1998; 19 (Suppl. G); G 41 – G 47
19. Gherasim L. *Bolile digestive hepatice şi pancreatice*, Ed. Medicală, Bucureşti, 1999, vol.III
20. Gherasim L. Medicină internă, vol IV, Editura Medicală Bucureşti, 2002
21. Gherasim L., Apetrei E. Actualități în cardiologie, Editura Medicală AMALTEA, 1998
22. Gimbrone A.M. Vascular endothelium hemodynamic forces and atherogenesis. Am J Cardiol of pathology, 1999; 155; 1 – 5
23. Gligor E. Fiziopatologie II (Marile sisteme funcționale), Editura Casa Cărții de Ştiință, Cluj, 2000
24. Gligor E., Fiziopatologie. Editura Casa Cărții de Ştiință, Cluj, 2003
25. Gluhovschi Gh. Nefrologie clinică, Editura Helicon Timişoara, 1997
26. Grigorescu M., Pascu O. *Tratat de gastroenterologie clinică*, Ed. Tehnică, Bucureşti, 1997, vol. I-II
27. Harrison's Principles of Internal Medicine, 14th edition, 1998
28. Ilinescu I. *Tratat de clinică şi patologie medicală*, Ed. Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1993, vol.III
29. Ionescu-Târgovişte C. Diabetologia modernă. Editura Tehnică, Bucureşti, 1997
30. Kugiyama K., Yasue H., Okumura K., Ogava H., Fujimoto K. Nitric oxide activity is deficient in spasm arteries of patients with coronary spastic angina. Circulation, 1996; 94, 267 – 272
31. Kumar V., Kotran R.S., Robbins S.L. Basic Pathology, 6th edition, 1997
32. Lafontan M., Bresson J.L., Vague Ph. Recommandations pour le diagnostic, la prévention et le traitement de l'obésité. Diabetes & Metabolism, 1998, vol.24, suppl. 2
33. Lawrence N.E. The Role of the Kidney in Gouty Patients. The Hyperuricemia Cascade. Available at http://www.medscape.com/viewarticle/
34. Luster D.A. Chemokines – chemotactic cytokines that mediate inflammation. The N. Engl. J. of Med., 1998; 338: 436 – 444
35. Mihnea G.S. Elemente de fiziologie şi fiziopatologie ale endoteliului vascular. Editura Cris Book Universal, Bucureşti, 1997

36. Negoiță C. Clinică Medicală, vol.I şi Vol.II, Editura Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1995
37. Olinic N., Zdrenghea D. Cardiopatia ischemică, Editura Clusium, 1998; 77 – 100
38. Pârvu A.E. General Pathophysiology. Editura Medicală Universitară „Iuliu Haţieganu“ Cluj-Napoca, 2003
39. Pelouch V. Molecular aspects of regulation of cardiac contraction. Physiol Res, 1995; 44; 53 – 60
40. Petrov L., Cucuianu A., Bojan A. Hematologie clinică, Editura Cărții de Ştiință Cluj Napoca, 2001
41. Pleşca-Manea L. Patofiziologie. Editura Medicală Universitară "Iuliu Haţieganu", 1998
42. Raccah D., Janand-Delenne B., Vague P. Diabéte non insulinodépendent. Rev Prat, 1999, 49, 629-633
43. Rozansski A., Blumenthal A.J., Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenessis of cardiovascular disease and implications for therapy. Circulation, 1999; 94, 2192 – 2217
44. Stancu C., Sima A.. Statins: mechanism of action and effects. J Cell Mol Med. 2001; 5(4):378-87
45. Şerban V. Progrese în diabetologie, Editura de Vest, Timişoara, 1991
46. Tedgur A. Rôle de l'endothélium dans l'atherosclerose. La Revue du Practitien (Paris), 1997, 47, 2262-2266
47. Tierney L.M., McPhee S.J., Papadakis M.A. *Diagnostic şi tratament în practica medicală*, Ed. Ştiinţelor Medicale Bucureşti, Ed. Internațională, 2001
48. Tomlinson S., Heagerty A.M., Weetman A.P. Mechanisms of disease – an introduction to clinical science. Cambridge University Press, Cambridge, 1997
49. Vrăbete M., et al. Toleranța organismului uman la stresul anestezico-chirurgical, Editura Sitech Craiova, 2001